

Badania nad skutecznością radiochemioterapii chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy

Praca habilitacyjna
dr n. med. Andrzej Roszak

Wielkopolskie Centrum Onkologii
ul. Garbary 15, Poznań

Rep Pract Oncol Radiother 9 (S1) 2004, p. 131-200

Received February 23rd, 2004; received in a revised form February 27th, 2004; accepted March 5th, 2004

Streszczenie

Rak szyjki macicy pozostaje od wielu lat bardzo poważnym problemem onkologicznym w Polsce. Jest to związane z kilkoma czynnikami, z których najistotniejszymi wydają się być: 1/ od wielu lat utrzymujący się na podobnym poziomie współczynnik zachorowalności na raka szyjki macicy, 2/ stabilny (od lat dziewięćdziesiątych) wysoki poziom współczynnika umieralności, a także 3/ jeden z najniższych w Europie (wynoszący 51%) wskaźnik pięcioletnich względnych przeżyć kobiet chorych na ten nowotwór.

Wyniki leczenia raka szyjki macicy przy zastosowaniu uznanych metod terapeutycznych, takich jak chirurgia i radioterapia, nie są zadowalające. Wynika to głównie z zaawansowania procesu nowotworowego u chorych w chwili rozpoznania (większość chorych w stopniach IIB do IV). Postępem w leczeniu raka szyjki macicy w stosunku do powszechnie stosowanej radioterapii okazała się metoda skojarzonego leczenia łączącego chemioterapię z radykalną radioterapią, która od wielu lat jest przedmiotem badań doświadczalnych i klinicznych. Spośród głównych strategicznych kierunków leczenia skojarzonego (chemioterapia uzupełniająca, indukcyjna i stosowana równocześnie z napromienianiem) w leczeniu chorych na raka szyjki macicy znalazła zastosowanie metoda oparta na równoczesnym łączeniu chemioterapii z radykalną radioterapią. Szereg randomizowanych badań klinicznych potwierdziło wyższą skuteczność radiochemioterapii opartej na cisplatynie (w monoterapii lub w terapii wielolekowej), aniżeli wyłącznie radioterapii.

Na podstawie analizy danych z piśmiennictwa dotyczącego leczenia skojarzonego chorych na raka szyjki macicy można stwierdzić, że: 1/ badania obejmowały niejednolite grupy chorych, w tym chore leczone także operacyjnie, 2/ kwalifikowane do badań chore były w różnych stopniach zaawansowania choroby (od IB do IVA), 3/ wystąpiły różnice w liczebności chorych w poszczególnych stopniach zaawansowania (z przewagą chorych w stopniach I i II), 4/ badania dotyczyły różnych cytostatyków, podawanych według różnych schematów leczenia, 5/ radioterapia była prowadzona według niejednorodnych zasad (dawki promieniowania, czas leczenia), 6/ w badaniach uczestniczyły chore z różnym typem raka szyjki macicy. Te fakty zainspirowały mnie do podjęcia badań, które pozwoliłyby na pełniejszą ocenę skuteczności radiochemioterapii poprzez zakwalifikowanie do badania chorych wyłącznie z rakiem płaskonabłonkowym szyjki macicy i tylko w IIIB stopniu zaawansowania nowotworu.

Cele pracy: 1/ ocena skuteczności radiochemioterapii chorych na raka szyjki macicy w stopniu zaawansowania klinicznego IIIB na podstawie wyników prospektywnego, niekontrolowanego badania klinicznego, 2/ analiza czynników prognostycznych u chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy, u których zastosowano radiochemioterapię lub wyłącznie radioterapię. 3/ ocena tolerancji radiochemioterapii oraz wyłącznej radioterapii chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy.

Materiał i metodyka: do badania zakwalifikowano 337 chore (w dwóch grupach badawczych), z których pierwszą grupę stanowiły 130 chore leczone metodą radiochemioterapii w okresie od czerwca 1999 do marca 2002, drugą natomiast (liczącą 207 kobiet) były chore leczone wyłącznie metodą radioterapii. Określono zasady kwalifikacji chorych do badanych grup, opracowano i zastosowano metodę radiochemioterapii oraz radykalnej radioterapii u chorych z zaawansowanym rakiem szyjki macicy, poddano ocenie, stosując różne metody statystyczne, czynniki o charakterze populacyjnym, klinicznym i terapeutycznym oraz dokonano szerokiej oceny tolerancji leczenia. Ocenę skuteczności radiochemioterapii dokonano, porównując czasy przeżycia w obu grupach chorych leczonych dwoma różnymi metodami (RCHT i RT), na podstawie krzywych przeżycia oszacowanych metodą Kaplana-Meiera.

Wyniki: porównanie krzywych przeżycia pozwoliło jednoznacznie stwierdzić, że metoda radiochemioterapii (RCHT) daje istotnie dłuższe czasy przeżycia aniżeli metoda wyłącznej radioterapii (RT), $p = 0,00160$. Prognozowane 5-letnie całkowite przeżycie w grupie leczonej radiochemioterapią wynosiło 70% (w grupie leczonej wyłącznie radioterapią wynosiło 49,8%). Poddany analizie wpływ czynników populacyjnych, klinicznych i terapeutycznych na przeżycia wyznaczony metodą Kapla-

na-Meiera okazał się różny w grupie chorych leczonych metodą radiochemioterapii, jak i w grupie otrzymującej wyłącznie radioterapię. Przeprowadzono analizę wpływu na przeżycia każdego z czynników osobno oraz wielu czynników jednocześnie (analiza wieloczynnikowa Coxa). W grupie chorych leczonych metodą radiochemioterapii istotny wpływ na przeżycie ($p < 0,05$) miały następujące czynniki prognostyczne: stopień zróżnicowania raka płaskonabłonkowego oraz liczba kursów chemioterapii. W grupie drugiej, otrzymującej wyłącznie radioterapię (RT), istotny statystycznie ($p < 0,05$) wpływ na przeżycie miały następujące czynniki: wiek, poziom hemoglobiny, rozległość nacieków nowotworowych w przymaciczach, stopień zróżnicowania raka, dawka z teleradioterapii na przymacicza, dawki z brachyterapii LDR na punkty referencyjne „A” i „B” oraz liczba frakcji otrzymanej przez chore z brachyterapii, a także dawka łączna na środek miednicy.

Dla oceny tolerancji stosowanej radioterapii porównano pomiędzy obu grupami chorych (RCHT i RT) częstość występowania oraz nasilenie wczesnych i późnych odczynów popromiennych w narządach najbardziej narażonych na otrzymanie wysokiej dawki promieniowania w trakcie leczenia, tzw. narządach krytycznych. Analizą porównawczą objęto także toksyczność hematologiczną oraz narządową stwierdzoną u chorych w obu badanych grupach (RCHT i RT). Dodatkowym elementem badawczym była ocena ewentualnego negatywnego wpływu stosowanej cisplatyny w grupie leczonej metodą radiochemioterapii na wystąpienie i nasilenie odczynów popromiennych w odbytnicy i pęcherzu moczowym. Poddano także analizie czynniki ryzyka wystąpienia wczesnych i późnych odczynów popromiennych w obu grupach chorych. Nie zanotowano, poza częstszym występowaniem wczesnych odczynów popromiennych w odbytnicy u chorych leczonych radiochemioterapią, istotnych różnic w występowaniu odczynów popromiennych pomiędzy badanymi grupami chorych (RCHT i RT). Stwierdzono korelację pomiędzy wysokością dawek w punktach referencyjnych odbytnicy i pęcherzu moczowym (dawka 70Gy), cukrzycą oraz całkowitym czasem leczenia na wystąpienie odczynów popromiennych. Analiza techniką drzew klasyfikacyjno-regresyjnych wskazała na znaczenie dawek całkowitych w punktach referencyjnych w narządach krytycznych oraz całkowitego czasu leczenia, a także wieku chorych na wystąpienie wczesnych odczynów popromiennych w odbytnicy i pęcherzu moczowym w obu grupach chorych (RCHT i RT).

Analiza porównawcza toksyczności hematologicznej i narządowej pomiędzy obiema badanymi grupami obejmowała takie elementy, jak: poziom hemoglobiny, leukocytów, granulocytów i płytek krwi we krwi obwodowej u chorych w trakcie prowadzonego leczenia, a także ocenę czynnościową nerek i wątroby. Stwierdzono większy odsetek chorych z niedokrwistością ($p = 0,000$), leukopenią ($p = 0,000$) i granulocytopenią ($p = 0,000$) w grupie chorych leczonych radiochemioterapią aniżeli wyłącznie radioterapią. Analiza wykazała także istnienie zależności pomiędzy dawką cisplatyny (wyrażoną liczbą kursów chemioterapii) a poziomem podanych parametrów hematologicznych. W zakresie oceny narządowej tolerancji leczenia stwierdzono podwyższenie poziomu kreatyniny w surowicy u dwóch chorych leczonych RCHT (1,6%).

Wnioski: 1/ radiochemioterapia jest skuteczniejszą metodą leczenia chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy (w stopniu IIIB) aniżeli wyłącznie radioterapia ($p = 0,001$), 2/ stwierdzono różnice w zakresie niezależnych czynników prognostycznych u chorych z rakiem szyjki macicy w stopniu zaawansowania klinicznego IIIB w zależności od zastosowanej metody leczenia. Niezależnymi czynnikami okazały się: – w grupie leczonej metodą radiochemioterapii: stopień dojrzałości raka ($p = 0,010$) oraz liczba kursów chemioterapii ($p = 0,043$), – w grupie otrzymującej wyłącznie radioterapię: wiek ($p = 0,040$), poziom hemoglobiny w trakcie leczenia ($p = 0,040$) oraz dawki promieniowania jonizującego otrzymane przez chore z brachyterapii w punkcie „A” ($p = 0,018$), 3/ przy zastosowaniu radiochemioterapii, poza częstszym występowaniem wczesnych odczynów popromiennych w odbytnicy (w 1 stopniu nasilenia), nie wykazano różnic w częstości występowania i nasilenia odczynów i powikłań popromiennych w tkankach zdrowych zarówno w grupie leczonej metodą radiochemioterapii, jak i wyłącznie radioterapii, 4/ wykazano wzrost toksyczności hematologicznej dotyczący poziomu hemoglobiny ($p = 0,000$), liczby leukocytów ($p = 0,000$) oraz granulocytów ($p = 0,000$) u chorych leczonych metodą radiochemioterapii, w porównaniu z chorymi otrzymującymi wyłącznie radioterapię. Nasilenie toksyczności nie stanowiło przeszkody w realizacji zaplanowanego leczenia (radioterapii i chemioterapii) w tej grupie chorych (RCHT), 5/ ze względu na wyższą skuteczność leczenia, akceptowalną toksyczność hematologiczną i brak różnic w częstości występowania odczynów popromiennych w narządach zdrowych (w porównaniu do radioterapii), radiochemioterapia chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy (w stopniu IIIB) powinna być metodą z wyboru.

1. Wstęp

1.1. Epidemiologia

Rak szyjki macicy stanowi bardzo poważny problem onkologiczny w Polsce. Jest to związane z kilkoma czynnikami, z których najistotniejszymi wydają się być: 1/ od wielu lat

utrzymujący się na podobnym poziomie (z okresowymi wahaniami) współczynnik zachorowalności na raka szyjki macicy, 2/ stabilny (od lat dziewięćdziesiątych) wysoki poziom

współczynnika umieralności, a także 3/ jeden z najniższych w Europie wskaźnik pięcioletnich względnych przeżyć kobiet chorych na ten nowotwór.

Na przedstawioną powyżej niekorzystną sytuację epidemiologiczną dotyczącą zachorowań na raka szyjki macicy ma wpływ wiele czynników, między innymi: socjoekonomiczny poziom naszego społeczeństwa, a także cząstkowy (tym samym mający ograniczoną skuteczność) program wczesnego wykrywania raka szyjki macicy, który został wdrożony dopiero kilka lat temu. Z tymi czynnikami koreluje niekorzystna struktura zaawansowania klinicznego tego nowotworu (przewaga chorych w zaawansowanych stopniach klinicznych IIB-IV w momencie rozpoznania), a także, co wynika z większej liczby chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym, ograniczona skuteczność metod leczenia.

Polska należy do krajów charakteryzujących się średnią zachorowalnością na nowotwory, w tym także na raka szyjki macicy. W latach 1983-2000 utrzymywała się ona na stabilnym poziomie, bowiem wartości (surowego) współczynnika zachorowalności w 1983 roku wynosiły 19,3, w 1996 roku – 19,6, a w 2000 roku – 18,1 (na 100 000 kobiet). Standaryzowane współczynniki zachorowalności odpowiednio wynosiły: 16,0 w 1983 roku, 15,0 w 1996 roku i 13,1 w 2000 roku [30]. Wartości współczynnika zachorowalności na świecie są bardzo zróżnicowane, czego przykładem mogą być następujące dane: w latach 1988-1992 w Qidong (Chiny) wynosił 2,6, a w Belem (Brazylia) – 64,8. Również w Europie wartości tego współczynnika są zróżnicowane: najwyższe zanotowano we wschodniej części Niemiec – 21,2 oraz w Austrii (Tyrol) – 17,7; natomiast najniższe wartości stwierdzono we Włoszech (Macarata) – 2,8 i w Finlandii – 3,6 [200,124,125].

Liczba nowych zachorowań na raka szyjki macicy w Polsce na przestrzeni ostatniego dziesięciolecia przedstawia się następująco: w 1993 roku zanotowano 3903 takich chorych, podobnie w 1996 roku liczba ta wynosiła 3890, a w 2000 roku – 3597. W 2000 roku rak szyjki macicy stanowił 6,8% ogółu zachorowań na nowotwory w Polsce, zajmując tym samym 4 miejsce po nowotworach sutka-20,7%, jelita grubego – 10,0% oraz płuca – 7,8% [30,200]. Porównując liczbę nowych zachorowań w Polsce i w Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej, kraju ponad 6 razy liczniejszym niż Polska, warto zauważyć, że w 2002 roku zanotowano tam tylko 13 000 nowych zachorowań na raka szyjki macicy [20,164].

W Polsce z powodu raka szyjki macicy corocznie umiera około 2000 kobiet (w 1983 roku – 1946 chorych, w 1993 roku – 2028, w 1996 roku – 2025, a w 2000 roku – 1987). Współczynnik umieralności na ten nowotwór w Polsce wykazuje pewne zmiany w zależności od tego, kiedy był oceniany. W latach 1963-2000 początkowo miał bardzo wyraźną tendencję wzrostową, a od lat siedemdziesiątych stopniowo się zmniejszał, przy czym w latach dziewięćdziesiątych spadek ten był nieznaczny. Współczynnik umieralności (suro-

wy) w roku 2000 wynosił 10,0, natomiast standaryzowany – 6,8 [30,200].

W badaniu Eurocare, w którym wzięło udział 17 państw z Europy, Polska zajmuje jedno z najniższych miejsc pod względem 5-letnich przeżyć chorych na raka szyjki macicy. Pięcioletnie względne przeżycie wynosi u nas 51% i jest o około 10% niższe od średniej w objętych tymi badaniami krajach. Najwyższy odsetek przeżyć zanotowano w Islandii, gdzie współczynnik wynosi 84,7% [8]. Podobnie wyższy niż w Polsce odsetek 5-letnich przeżyć u chorych z rakiem szyjki macicy przedstawiono w raporcie FIGO Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer [6]. Na podstawie analizy danych z wielu ośrodków onkologicznych z 28 różnych krajów udostępniających swoje wyniki leczenia można stwierdzić, że 5-letnie przeżycie chorych na raka szyjki macicy w badanej populacji leczonej w latach 1993-1995 wynosiło 72,2%.

Przedstawione powyżej dane epidemiologiczne podkreślają niekorzystną sytuację dotyczącą występowania raka szyjki macicy w Polsce, wynikającą z utrzymującej się na podobnym poziomie zachorowalności oraz niskiej wyleczalności. Podstawową przyczyną tej sytuacji jest bardzo niekorzystna struktura stopni zaawansowania klinicznego chorych na raka szyjki macicy, przeważają bowiem chore w zaawansowanych stopniach klinicznych w momencie rozpoznania raka. Sytuacja taka utrzymuje się od wielu lat. Według szacunkowych danych w Polsce aż u 51% chorych w chwili podjęcia leczenia stwierdza się od IIB do IV stopień zaawansowania klinicznego według powszechnie przyjętej klasyfikacji Międzynarodowej Federacji Ginekologów i Położników FIGO [28,191]. Chore z rakiem przedinwazyjnym i w stopniu zaawansowania klinicznego IA stanowią tylko 8% chorych w momencie rozpoznania raka, w stopniu IB stanowią 10%, a w stopniu IIA – 30%. Odmianą od występującej w Polsce struktury stopni zaawansowania chorych na raka szyjki macicy obserwuje się od kilkudziesięciu lat w krajach rozwiniętych, w których notuje się stały spadek zachorowalności na raka szyjki macicy. W USA w latach 1973 do 1996 stwierdzono spadek zachorowalności na wszystkie inwazyjne raki szyjki macicy o 36%, w tym na raka płaskonabłonkowego o 41,9% [182]. Na taką sytuację (zmniejszenia zachorowalności i umieralności) miała wpływ wyższa wykrywalność stanów przedrakowych i wczesnych postaci inwazyjnego raka szyjki macicy w wyniku prowadzonych populacyjnych badań przesiewowych. W analizie obejmującej 11 709 chorych na raka szyjki macicy w latach 1993-1995, zaprezentowanej w FIGO Annual Report [6], najliczniejszą grupę wśród ogółu leczonych stanowią chore w I stopniu zaawansowania klinicznego (42,0%), natomiast chorych w stopniu III było 20,5%. W tym raporcie zwraca uwagę niższy odsetek chorych z zaawansowanym rakiem szyjki macicy (stopień IIB-IV) aniżeli obserwujemy to w Polsce.

Należy podkreślić, że w krajach, w których przeprowadzono wieloletnie programy przesiewowe dotyczące wczesne-

go wykrywania raka i zmian przednowotworowych, nastąpiło znaczące zmniejszenie zachorowalności i umieralności na raka szyjki macicy [167].

W etiologii raka szyjki macicy podkreśla się socjoekonomiczne czynniki ryzyka. Zalicza się do nich między innymi aktywność seksualną, a w szczególności: wczesny wiek rozpoczynania życia seksualnego (szczególnie krótki odstęp czasowy pomiędzy menarche a pierwszym stosunkiem), większą liczbę partnerów seksualnych (głównie przed 20. rokiem życia), młody wiek zajścia w ciążę oraz większą liczbę porodów. Podnosi się niekorzystny wpływ długoletniego palenia tytoniu oraz niski standard życia [20,113]. Wśród innych czynników ryzyka podkreśla się znaczenie zakażenia wirusem ludzkich brodawczaków (HPV), którego współistnienie z inwazyjnym rakiem szyjki macicy stwierdza się w 90% do 100%. Z wielu podtypów wirusa HPV istotną rolę w etiologii przypisuje się podtypom 16, 18, 31, 33 i 35 (geny E6 i E7 wirusa kodują onkoproteiny) [7,86]. Zakażenie wirusem HPV i podnoszona w literaturze rola doustnej antykoncepcji jako czynnika ryzyka wydają się mieć ścisły związek z aktywnością seksualną i nawykami kulturowymi.

1.2. Metody leczenia zaawansowanego raka szyjki macicy

Podstawowymi metodami leczenia inwazyjnego raka szyjki macicy są: chirurgia i radioterapia. Ważną rolę odgrywa skojarzenie tych dwóch metod leczenia, natomiast w ostatnich latach do leczenia skojarzonego włączono chemioterapię. Wybór metody leczenia zależy głównie od stopnia zaawansowania klinicznego według klasyfikacji FIGO [16,20,127,134,159]. Leczenie chirurgiczne jest stosowane u chorych z wczesnym rakiem szyjki macicy w stopniu 0, I (głównie IB1), rzadziej IIA oraz wyjątkowo w bardziej zaawansowanych stopniach. Z danych przedstawionych w FIGO Annual Report [6] wynika, że wśród 11 709 chorych leczonych na raka szyjki macicy w latach 1993-1995 wyłącznie leczenie chirurgiczne przeprowadzono u 18% chorych, natomiast leczenie skojarzone (operację i radioterapię) dotyczyło 19% chorych. Ponad 45% analizowanych chorych otrzymało wyłącznie radioterapię. Napromienianiem (jako metodą samodzielną lub skojarzoną z leczeniem chirurgicznym bądź chemioterapią) leczono około 80% chorych. Niekorzystny skład kliniczny chorych na raka szyjki macicy w Polsce (większość chorych w stopniu IIB-IV) powoduje, że radioterapia odgrywa bardzo istotną rolę w leczeniu tego nowotworu.

Radioterapia może być radykalnym leczeniem dla chorych we wszystkich stopniach zaawansowania klinicznego, z wyjątkiem chorych w stopniu IVB. Leczenie promieniami jonizującymi może mieć charakter leczenia samodzielnego (radykalnego lub paliatywnego) lub być prowadzone w skojarzeniu z leczeniem chirurgicznym czy chemioterapią. W wybranych ośrodkach onkologicznych przeprowadza się leczenie operacyjne po uprzednio przeprowadzonej bra-

chyterapii (której celem jest stworzenie warunków do poprawy aseptyki onkologicznej w trakcie leczenia chirurgicznego) lub po pełnej radioterapii (teleradioterapii i brachyterapii) w przypadku zwiększonego ryzyka wznowy raka szyjki macicy, ze względu na wielkość guza pierwotnego czy typ histologiczny nowotworu [41,134].

U chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym (stopień IIB-IV) zastosowanie radykalnej radioterapii jest metodą z wyboru. Przekonanie o korzystnej roli radioterapii w leczeniu zaawansowanego raka szyjki macicy ma już prawie stuletnią historię. Okres ten był wypełniony zmianami dotyczącymi całego procesu prowadzenia leczenia promieniami. W wyniku dynamicznego rozwoju techniki, wyrażonego takimi osiągnięciami, jak: wprowadzenie terapii megawoltowej, nowoczesnych technik brachyterapii przy zastosowaniu nowych źródeł promieniowania, a także rozwojem nowej gałęzi nauki – radiobiologii oraz zastosowania systemów informatycznych pozwalających na doskonalenie metod diagnostycznych, w oparciu o które rozwinęły się metody planowania i prowadzenia leczenia, radioterapia stała się skuteczną i bezpieczną metodą leczenia raka szyjki macicy [40,42,71].

Zastosowanie radykalnej radioterapii w leczeniu chorych z rakiem szyjki macicy w IIB stopniu klinicznego zaawansowania, co także jest przedmiotem analizy w niniejszej pracy, wymaga skojarzenia teleradioterapii (napromieniania od zewnątrz) oraz brachyterapii (leczenia śródjamowego). Sekwencja tych dwóch metod leczenia zależy od stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu oraz warunków anatomicznych, często znacznie zmienionych z powodu nacieku nowotworowego obejmującego między innymi szyjkę macicy czy pochwę. Celem radioterapii jest zniszczenie nowotworu poprzez podanie optymalnej (niszczącej) dawki promieniowania jonizującego na obszar miednicy mniejszej, w tym na guz nowotworowy, uwzględniając dawki tolerancji promieniowania dla narządów miednicy objętej napromienianiem [32,41,66,67].

Chore z zaawansowanym procesem nowotworowym najczęściej rozpoczynają leczenie od teleradioterapii. Kliniczny obszar napromieniany (CTV – Clinical Target Volume) obejmuje objęte naciekiem nowotworowym: szyjkę macicy, sklepienia i ściany pochwy, trzon macicy, przymacicza oraz regionalne węzły chłonne. W przypadku zajęcia procesem nowotworowym węzłów okołoaortalnych kliniczny obszar napromieniany zostaje poszerzony o zajęte węzły chłonne.

Zalecaną przez wielu autorów techniką teleradioterapii jest napromienianie z czterech wiązek skrzyżowanych, tzw. „box” – wiązki przedniej i tylnej oraz dwóch bocznych [41,130,134]. Rzadziej stosuje się technikę dwóch wiązek przeciwnych, przedniej i tylnej. Napromienianie z pól zewnętrznych jest poprzedzone procedurą planowania rozkładów dawek w klinicznym obszarze napromieniania (CTV). Opiera się ono na symulacji wiązek w obszarze miednicy mniejszej, obejmującym guz nowotworowy oraz narządy sąsiednie, oraz na obrazach miednicy uzyska-

nych za pomocą tomografii komputerowej. W najczęściej stosowanej teleradioterapii dawki frakcyjne wynoszą 2,0 Gy, podawane codziennie przez pięć dni w każdym tygodniu leczenia. Dawka całkowita w obszarze napromieniania, obliczana w miejscu przecięcia się wiązek promieniowania, wynosi od 40 do 50 Gy (podane w 20-25 frakcjach w czasie 4-5 tygodni). Część centralna obszaru napromieniania bywa często osłaniana przesłonami, które redukują dawkę o około 20,0 Gy (w stosunku do dawki na bocznych częściach obszaru napromienianego – przymacicza) z powodu wysokiej dawki z otrzymanej brachyterapii. W uzasadnionych przypadkach w miejscu utrzymywania się nacieku nowotworowego, co ma miejsce u chorych ze znacznie zaawansowanym procesem nowotworowym, dawka może być podwyższona do 60-65 Gy.

Celem brachyterapii jest zniszczenie nowotworu poprzez objęcie wysoką dawką promieniowania jonizującego nacieku nowotworowego szyjki macicy i pochwy wraz z przymaciczem, w wyniku umieszczenia w bezpośredniej styczności z guzem źródeł promieniotwórczych (w jamie macicy i pochwie). W stuletniej historii radioterapii opracowano wiele różnych metod brachyterapii ginekologicznej, począwszy od metody sztokholmskiej, poprzez paryską czy manchesterską, aż do stosowanych obecnie (wykorzystujących poprzednie doświadczenia) technik wykorzystujących procedurę afterloading (źródła wprowadzane zdalnie już po założeniu aplikatorów). Do leczenia wykorzystywane są różne izotopy promieniotwórcze: rad 226, cez 137, kobalt 60, iryd 192, kaliforn 252 oraz różne sposoby frakcjonowania i obliczania dawek. Powszechnie w brachyterapii ginekologicznej stosuje się źródła promieniotwórcze o niskiej i średniej aktywności (40 mCi – cez 137 w jednym źródle w technice LDR/MDR) lub pojedyncze źródło o wysokiej aktywności (10 Ci – iryd 192 w technice HDR). Leczenie w technice LDR (Low Dose Rate – niska moc dawki) trwa od kilkunastu do kilkudziesięciu godzin i jest dzielone najczęściej na dwie, rzadziej trzy frakcje. W technice HDR (High Dose Rate – wysoka moc dawki) leczenie trwa krótko – do kilkudziesięciu minut w czasie jednej frakcji, których liczba wynosi od czterech do sześciu. Łącząc obie techniki leczenia – o niskiej i wysokiej mocy dawki – jest brachyterapia PDR (Pulse Dose Rate – pulsacyjna moc dawki) wykorzystująca pojedyncze źródło o dużej aktywności (1 Ci), w której aplikowana dawka jest dzielona na codzienne frakcje (pulsy) w całkowitym czasie trwania zbliżonym do brachyterapii o niskiej mocy dawki (LDR). W planowaniu brachyterapii i weryfikacji położenia aplikatorów w stosunku do narządów miednicy stosuje się obecnie tomografię komputerową sprzężoną z komputerowymi systemami obliczenia rozkładów dawek promieniowania. Dawki promieniowania wynoszą w punktach referencyjnych (manchesterski punkt „A”) w przypadku brachyterapii LDR od 40 do 60 Gy, natomiast przy zastosowaniu źródeł o wysokiej aktywności (HDR) dawki w analogicznych punktach wahają się od 30 do 40 Gy, podzielone na cztery do sześciu frakcji [41,66,67,

72,73,74,117,149,160,177,190].

Obliczanie dawek sumarycznych (w punktach referencyjnych) opiera się najczęściej na Raporcie nr 38 ICRU (International Committee on Radiation Units and Measurements), który zaleca sumowanie dawek fizycznych z brachyterapii i teleradioterapii oraz określenie objętości leczzonej znajdującej się w obszarze izodozy 60 Gy [75]. Zdaniem wielu autorów, w radioterapii zaawansowanego raka szyjki macicy (IIIB) dawki sumaryczne w punkcie „A” (guz nowotworowy) powinny oscylować wokół 85 Gy, a w miejscu przymacicz (punkt „B”) powinny być wyższe od 60 Gy, przy czym czas leczenia nie powinien przekraczać 8 tygodni [67,134,149].

Na podstawie FIGO Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer z 2000 roku [6], analizującego dane 11 620 chorych leczonych z powodu raka szyjki macicy, skuteczność radioterapii określona 5-letnim całkowitym przeżyciem chorych wynosiła 62,7% (50 218 chorych we wszystkich stopniach zaawansowania klinicznego). W grupie chorych z rakiem płaskonabłonkowym (typ raka kwalifikujący chore do badania w niniejszej pracy) 5-letnie przeżycie po zastosowaniu radioterapii wyniosło w stopniu I – 74,9%, w stopniu IIB – 73,9%, w IIIB – 46,4%. Pomimo poprawy wyników leczenia w ciągu ostatnich kilkunastu lat są one nadal niezadowolające, a główną przyczyną niepowodzeń radioterapii jest niewyleczenie miejscowe [77].

Podjęmowane są liczne próby poprawy skuteczności leczenia napromienianiem. Podwyższanie dawek z teleradioterapii czy brachyterapii nie spowodowało istotnej poprawy wyników, natomiast spowodowało wzrost liczby powikłań ze strony tkanek zdrowych o ograniczonej tolerancji, głównie jelit i pęcherza moczowego [110,128,132,134,176].

Prowadzono szereg badań, których celem było zmniejszenie odsetka komórek znajdujących się w hipoksji, co jest jedną z głównych przyczyn oporności na leczenie promieniami, poprzez napromienianie w nadciśnieniu tlenowym, stosowaniu radiouczulaczy czy promieniowania o wysokim współczynniku liniowego przenoszenia energii [5,53,83,105,120]. Jednak próby te nie dały spodziewanej poprawy wyników leczenia. Stosując radioterapię w nadciśnieniu tlenowym u chorych z rakiem szyjki macicy w stopniu III i IVA, Watson i wsp. [194] stwierdzili wyższe 5-letnie przeżycie w tej grupie (radioterapia w nadciśnieniu tlenowym), wynoszące 33% niż u chorych otrzymujących wyłącznie radioterapię, u których przeżycie wynosiło 27% ($p=0,08$). Wyników tych nie potwierdzają randomizowane badania przeprowadzone przez Fletchera i wsp. [42] oraz Dische’a i wsp. [33] którzy to badacze nie stwierdzili istotnej poprawy wyników radioterapii prowadzonej w nadciśnieniu tlenowym w porównaniu z wynikami w grupie kontrolnej (wyłącznie radioterapia). Podobne wyniki uzyskano, stosując w trakcie radioterapii leki o charakterze radiouczulającym; nie stwierdzono istotnej poprawy wyników radioterapii w grupie chorych, u których stosowano

misonidasol (lek radiouczulający), w porównaniu z wynikami uzyskanymi u chorych otrzymujących wyłącznie radioterapię. Wnioski te potwierdza randomizowane badanie przeprowadzone przez Overgaarda [121] w grupie 331 chorych w stopniach zaawansowania klinicznego II B-IVA. Autorzy ci nie zanotowali znaczących różnic w długości przeżycia bezobjawowego i całkowitego oraz w odsetku chorych, u których stwierdzono wznówę miejscową nowotworu pomiędzy chorymi otrzymującymi w trakcie radioterapii misonidasol lub nieotrzymującymi tego preparatu.

Nowym wyzwaniem w poszukiwaniu skuteczności radioterapii było wprowadzenie niekonwencjonalnych sposobów frakcjonowania dawki promieniowania. W te badania wpisuje się zastosowane w brachyterapii źródła o wysokiej mocy dawki (HDR), co poprawiło komfort leczenia, nie wpłynęło jednak na poprawę jego wyników. Wykorzystanie w teleradioterapii metody hipofrakcjonacji (dawka podzielona na kilkanaście frakcji) czy hiperfrakcjonacji (napromienianie więcej niż jedną frakcją dziennie) znalazło zastosowanie tylko u chorych ze znacznym zaawansowaniem choroby lub w leczeniu paliatywnym [51,134,152].

Pewną poprawę wyników leczenia należy wiązać z wprowadzeniem wyrafinowanych technik radioterapii: konformalnej (dostosowawczej), a także z techniki IMRT, pozwalającej na modulację intensywności dawki w wiązce promieniowania jonizującego [115,145]. Interesujące wydają się próby zastosowania hipertermii skojarzonej z radioterapią (teleradioterapią bądź brachyterapią) w leczeniu zaawansowanego raka szyjki macicy. W nielicznych jeszcze publikacjach na ten temat (Horubach [66], Sharma [165], Dinges [31], Harima [58]) autorzy wskazują na wyższą skuteczność termoradioterapii aniżeli wyłącznie radioterapii. Leczenie z udziałem hipertermii stosowane jest w niewielu ośrodkach i u małej liczby chorych, jednakże wyniki tych badań są zachęcające.

1.3. Leczenie skojarzone z udziałem chemioterapii i radioterapii chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy

Pomimo że minęło około 50 lat od pierwszych prób kojarzenia radioterapii z leczeniem chemicznym, to metoda ta jest nadal przedmiotem licznych badań doświadczalnych i klinicznych [11,13,35,78,79,114,147,153,155]. Mechanizmy biologiczne tego skojarzonego leczenia do obecnej chwili nie są w pełni poznane, jednakże wieloletnie badania doświadczalne, poparte licznymi randomizowanymi badaniami klinicznymi, pozwoliły na wprowadzenie leczenia skojarzonego z udziałem chemioterapii i radioterapii jako metody standardowej w leczeniu nowotworów układu chłonnego i krwiotwórczego, w leczeniu nowotworów wieku dziecięcego, a spośród guzów nabłonkowych w raku piersi, raku odbytnicy, drobnokomórkowym raku płuca, w nowotworach głowy i szyi, a także w raku szyjki macicy.

Rola chemioterapii w leczeniu raka szyjki macicy była ograniczona przez wiele lat do postępowania paliatywnego,

w przypadkach stwierdzenia u chorych odległych przerzutów oraz wznów raka po przeprowadzonym pierwotnie leczeniu lokoregionalnym. Chemioterapię stosowano także w przypadku stwierdzenia bardzo zaawansowanego procesu nowotworowego, którego leczenie z założenia miało charakter paliatywny.

W okresie wielu lat stosowania chemioterapii w leczeniu wznów i/lub przerzutów raka szyjki macicy opublikowano szereg prac, zarówno w czasopismach europejskich, jak i amerykańskich, oceniających skuteczność tej metody [1,2,3,55,116,111,193]. Wiele z tych badań oceniało znaczenie chemioterapii z udziałem jednego leku. W monoterapii stosowano dużą grupę leków ze wszystkich grup cytostatyków. Na podstawie wyników badań można wnioskować o niskiej aktywności przeciwnowotworowej poszczególnych leków. Odpowiedź na leczenie wystąpiła u 10% do 25% chorych, w większości miała ona charakter częściowy, a średni czas trwania odpowiedzi na leczenie trwał od 3 do 6 miesięcy. Wpływ tego opartego na monoterapii leczenia na przeżycie chorych był oceniany przez badaczy jako bardzo dyskusyjny. Największą aktywność przeciwnowotworową stwierdzono w przypadku stosowania cisplatyny, ifosfamidu, epirubicyny oraz mitolactolu [123,201,203].

Liczne badania dotyczyły także oceny skuteczności chemioterapii wielolekowej, początkowo bez udziału cisplatyny, w okresie późniejszym (po wprowadzeniu tego leku do leczenia nowotworów) z udziałem tego leku. Pierwsze badania porównujące skuteczność chemioterapii monolekowej z leczeniem wielolekowym wskazywały na wyższy procent odpowiedzi na leczenie w przypadku chemioterapii opartej na schematach wielolekowych – do 40% [14,154,202,203]. Przeprowadzone następnie randomizowane badania kliniczne, porównujące chemioterapię wielolekową z monolekową, w przypadku wznów i/lub przerzutów w raku szyjki macicy nie potwierdziły wyższej skuteczności leczenia wielolekowego w porównaniu z leczeniem opartym na jednym leku cytostатыcznym [203].

Według Vermorkena [203] rozszerzenie wskazań dla chemioterapii w leczeniu chorych z rakiem szyjki macicy natrafiło na trudności związane z utrwalonym przekonaniem o paliatywnej roli chemioterapii, a w szczególności z: 1/ ograniczoną liczbą chorych leczonych chemioterapią w jednej instytucji, 2/ małą skutecznością leczenia chemicznego, 3/ ograniczoną możliwością penetracji cytostatyku w tkankach zmienionych w wyniku uprzednio przeprowadzonej radioterapii, 4/ częstą u tych chorych zmniejszoną wydolnością nerek (wodonercze), 5/ zmniejszoną tolerancją na toksyczność hematologiczną leków cytostатыcznych na skutek przeprowadzonego napromieniania miednicy, a także 6/ trudnością w ocenie odpowiedzi na leczenie ze względu na współistnienie zmian popromiennych lub pooperacyjnych w miednicy.

Pozytywne doświadczenia w kojarzeniu radioterapii i chemioterapii w przypadku innych nowotworów spowodowały podjęcie prób zastosowania leczenia skojarzonego także

w raku szyjki macicy. Główne kierunki leczenia skojarzonego są następujące: klasyczna chemioterapia uzupełniająca (adjuwantowa), chemioterapia indukcyjna (neoadjuwantowa) oraz równoczesna chemioterapia i radioterapia.

Korzystny wpływ leczenia skojarzonego z udziałem radioterapii i chemioterapii może być wynikiem następujących mechanizmów, które zostały opisane przez Steela i Peckhama w 1979 roku [173]:

- współdziałania przestrzennego – zniszczenie ogniska pierwotnego nowotworu promieniowaniem jonizującym, a mikroprzerzutów lekami cytostatycznymi;
- niezależnego zabijania – w wyniku połączenia tych dwóch metod leczenia można zabić więcej komórek nowotworowych, aniżeli stosując każdą z tych metod osobno;
- zwiększenie efektów radioterapii pod wpływem cytostatyku – warunkiem zadziałania tego mechanizmu jest równoczesne ich stosowanie, co pozwala na zwiększenie skuteczności radioterapii poprzez poprawę indeksu terapeutycznego (większe w tkance nowotworowej aniżeli zdrowej); działanie cytostatyku ma charakter „promienioczuły”;
- zmniejszenie uszkodzeń tkanek zdrowych poprzez efekt radioprotekcyjny leku, który jednak nie może zmniejszyć skuteczności promieniowania jonizującego w stosunku do komórek nowotworowych; współdziałanie tego typu nie charakteryzuje leków cytostatycznych.

W trakcie leczenia skojarzonego z udziałem promieniowania jonizującego i leków cytostatycznych zachodzi wiele interakcji niezależnie od sekwencji obu metod leczenia (przed, po lub równocześnie), jednakże są one najsilniejsze przy ich równoczesnym podawaniu (tzw. współdziałanie czasowe). W przypadku nowotworów o wysokiej chemiowrażliwości współczynnik zwiększenia efektu napromieniania może osiągnąć wartość zbliżoną do 2 [12,38,62].

Według powszechnej oceny obecność w guzie nowotworowym populacji komórek nieutlenowanych zmniejsza skuteczność radioterapii. Chemioterapia, redukując masę nowotworu, poprawia perfuzję tlenu do ich komórek, podwyższając w efekcie ich promienioczułość. Także prowadzona radioterapia zmniejsza liczbę komórek nowotworowych, ułatwia przepływ krwi, zwiększając tym samym skuteczność chemioterapii [12,23,25,36,166,192].

Wrażliwość komórek nowotworowych na promieniowanie jonizujące zależy od fazy cyklu komórkowego, w jakim się one znajdują. Najbardziej wrażliwe na radioterapię są komórki znajdujące się w fazie G2 i mitozie (faza M). Oporność na radioterapię zwiększa się w końcowym etapie syntezy DNA – faza S. Poprzez zastosowanie leków cytostatycznych działających w różnych fazach cyklu komórkowego, w tym w fazie S (antymetabolity), można zwiększyć odpowiedź na leczenie [12,172]. Użycie leków cytostatycznych może prowadzić do synchronizacji komórek w cyklu podziałowym, na przykład zatrzymania ich w fazie G2. Skojarzenie radioterapii z lekami blokującymi komórki w fazie G2/M (alkaloidy barwnika, taksoidy) powoduje wzrost uszkodzeń komórek w wyniku napromieniania, co określone

jest jako współdziałanie w cyklu podziałowym [59,60,172].

Głównym celem oddziaływania promieni jonizujących oraz cytostatyków jest DNA. Poprzez różne mechanizmy działania (w tym bezpośrednie i pośrednie) obie metody leczenia indukują różnego typu zniszczenia w łańcuchach DNA. Radioterapia prowadzi do powstania głównie złamań w jednym lub dwóch łańcuchach DNA. Liczba uszkodzeń zależy od dawki promieniowania pochłoniętej przez komórkę (dawka 1 Gy indukuje około 40 złamań podwójnych w łańcuchach DNA i 1000 złamań pojedynczych). Śmierć komórek uzależniona jest głównie od liczby nienaprawialnych przez komórki podwójnych złamań DNA. Liczba zabitych komórek nowotworowych uzależniona jest także od możliwości naprawy popromiennych uszkodzeń subletalnych i potencjalnie letalnych [37,76].

Zestawienie leków cytostatycznych (w leczeniu skojarzonym) może wpływać na naprawę tych uszkodzeń. Modyfikacja krzywej przeżycia (w modelu liniowo-kwadratowym) polegająca na zmniejszeniu odsetka przeżywających komórek może być wynikiem zahamowania naprawy uszkodzeń subletalnych lub potencjalnie letalnych w komórkach nowotworowych. Działaniu takiemu odpowiada we wspomnianym modelu (krzywa przeżycia komórkowego) redukcja początkowego ramienia małej skuteczności (efekt α i rzeczywistego radiouczulenia, wyrażającego się zwiększeniem nachylenia prostoliniowego odcinka krzywej przeżycia komórkowego (efekt β)).

Apoptoza (zaplanowana śmierć komórki) jest jednym z czynników mogących zwiększyć efektywność leczenia skojarzonego. Promienie jonizujące, a także wiele z leków cytostatycznych, indukują sygnały prowadzące do zakończenia cyklu komórkowego i prowadzą w kierunku apoptozy (wpływ na geny p 53, Bcl 12, Bcl IX, box i inne) [9,12,24,84].

Śród wymienionych uprzednio strategicznych kierunków leczenia skojarzonego z udziałem chemioterapii i radioterapii (chemioterapia uzupełniająca, indukcyjna i równocześnie z napromienianiem), chemioterapia uzupełniająca po radykalnej radioterapii raka szyjki macicy nie ma zastosowania. Zmiany popromienne obejmują guz nowotworowy, ale także i tkanki zdrowe, ograniczają penetrację cytostatyków do komórek nowotworowych.

Z kolei przesłanki do zastosowania chemioterapii indukcyjnej (neoadjuwantowej) przedstawione między innymi przez Alberta i wsp. [1] były na tyle przekonujące, że podjęto szereg badań klinicznych z zastosowaniem tej strategii leczenia skojarzonego. Badania opierały się na założeniu, że podanie cytostatyku przed napromienianiem ułatwi jego penetrację do guza nowotworowego, co spowoduje zmniejszenie masy komórek nowotworowych i stworzy warunki do skuteczniejszej radioterapii. Dodatkowo chemioterapia mogła oddziaływać na istniejące mikroprzerzuty raka szyjki macicy (poprzez swoje systemowe oddziaływanie). Wyniki badań randomizowanych nie potwierdziły jednak korzyści z zastosowania indukcyjnej chemioterapii.

W siedmiu przeprowadzonych badaniach porównujących leczenie skojarzone (z indukcyjną chemioterapią) z wyłączną radioterapią w grupie chorych z zaawansowanym rakiem szyjki macicy (stopień III, IV), nie zanotowano poprawy przeżycia chorych leczonych metodą skojarzoną [203]. Wśród ważniejszych przyczyn negatywnych wyników cytowanych badań klinicznych można wymienić: ograniczoną chemiowrażliwość guzów nowotworowych, możliwość chemicznej indukcji szczepów komórek krzyżowo opornych na napromienianie oraz, bardzo mocno podkreślane przez autorów, zjawisko przyspieszonej repopulacji komórek nowotworowych pod wpływem chemioterapii. Inną przyczyną mogła być zwiększona toksyczność skojarzonego leczenia z udziałem chemioterapii i związane z tym trudności w realizacji przyjętego planu napromieniania [17,96,178,188,197].

W ostatnich latach prowadzone są badania leczenia skojarzonego z udziałem chemioterapii i radykalnej chirurgii w leczeniu chorych z rakiem szyjki macicy w stopniu IB2 i IIA. Sardi i wsp. [163] w randomizowanym badaniu, obejmującym 205 chorych, wykazali wyższą przeżywalność wśród chorych leczonych metodą skojarzoną z udziałem indukcyjnej chemioterapii (wraz z radykalną operacją i radioterapią) aniżeli w grupie leczonej radykalną operacją z następową radioterapią (współczynniki przeżywalności wynosiły odpowiednio 81% i 66%). Pomimo zachęcających wyników indukcyjnej chemioterapii poprzedzającej radykalne leczenie operacyjne z powodu małej liczby badań porównawczych metoda ta nie uzyskała rekomendacji jako leczenie standardowe [88].

W odróżnieniu od chemioterapii indukcyjnej w leczeniu skojarzonym zastosowanie równoczesnej chemioterapii i radioterapii przyniosło pewien postęp w leczeniu wielu nowotworów.

1.4. Przegląd badań klinicznych dotyczących radiochemioterapii chorych na raka szyjki macicy

W latach osiemdziesiątych XX wieku zapoczątkowano badania kliniczne pierwszej i drugiej fazy, oceniające bezpieczeństwo leczenia skojarzonego z udziałem takich leków cytostatycznych, jak cisplatyna, 5 fluorouracil czy mitolacetol, i radykalnej radioterapii w grupie chorych z rakiem szyjki macicy. Wyniki badań klinicznych drugiej fazy (dotyczących radiochemioterapii) nie pozwoliły na sformułowanie wniosków odnośnie skuteczności tej metody leczenia. Pierwsze doświadczenia kliniczne trzeciej fazy w kojarzeniu radioterapii i chemioterapii w zaawansowanym raku szyjki macicy nie były zachęcające [10,19,21,68,69,119,142,148,184,185,186]. Kolejne badania wskazywały na poprawę wyników leczenia chorych z rakiem szyjki macicy przy zastosowaniu radiochemioterapii, przełomem okazały się opublikowane w 1999 roku wyniki pięciu randomizowanych badań klinicznych wskazujących na wyższą skuteczność radiochemioterapii, aniżeli wyłącznie radioterapii [85,112,136,158,196].

Badania, w których uwzględniono w sumie 1894 chorych, wykazały spadek względnego ryzyka wznowy i zgonów od 30% do 50% w grupach chorych otrzymujących radiochemioterapię w porównaniu z chorymi wyłącznie napromienianymi. Rezultaty tych pięciu badań były powodem udzielenia w 1999 roku rekomendacji dla radiochemioterapii jako zalecanej metody leczenia w przypadku inwazyjnego raka szyjki macicy (w miejsce dotychczas stosowanej wyłącznej radioterapii) przez Narodowy Instytut Raka w USA [118].

W badaniach tych poddano ocenie wyniki prowadzonej radiochemioterapii lub wyłącznie radioterapii (jako w obu przypadkach leczenia samodzielnego lub w połączeniu z operacją) u chorych w różnych stopniach zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy (od IA do IVA).

W trzech z pięciu badań klinicznych wyniki radiochemioterapii chorych na raka szyjki macicy były porównywane z wynikami uzyskanymi przy zastosowaniu wyłącznie radioterapii. Natomiast dwa kolejne badania porównywały skuteczność radiochemioterapii w zależności od stosowanych cytostatyków (schematy z udziałem cisplatyny porównano z monoterapią hydroksymocznikiem).

Najwcześniej, bo w 1986 roku, rozpoczęto badanie przeprowadzone przez Whitneya i wsp. [203] w ramach The Gynecologic Oncology Group (GOG 85), którego celem była ocena skuteczności dwóch różnych schematów chemioterapii w leczeniu skojarzonym raka szyjki macicy. Do badania zakwalifikowano 368 chorych w stopniach IIB do IVA, u których nie stwierdzono przerzutów do węzłów chłonnych przyaortalnych (w ocenie histopatologicznej), a w płynie z jamy otrzewnowej nie wykryto obecności komórek nowotworowych. Chore w jednej grupie otrzymywały 2 kursy cisplatyny (50 mg/m^2) i 5 fluorouracilu (4000 mg/m^2 we wlewie 96 godzin); leki te podawano co 21 dni w trakcie radioterapii. W grupie drugiej lekiem cytostatycznym był hydroksymocznik w dawce 80 mg/kg , podawany 2 razy w tygodniu w trakcie trwania radioterapii (identycznej jak w grupie pierwszej). Średni czas obserwacji chorych wynosił 8,7 lat. Przeżycie 5-letnie bez objawów choroby było wyższe w grupie otrzymującej radiochemioterapię z udziałem cisplatyny i 5 fu i wynosiło 57%, natomiast w grupie otrzymującej hydroksymocznik przeżycie było niższe – 47% ($p=0,033$). Dawki z radioterapii, jakie otrzymały uczestniczące w badaniu chore, wynosiły około $61,0 \text{ Gy}$ na przymacicza (punkt „B”), a średni czas leczenia wynosił 64 dni.

Dalszą kontynuacją poszukiwań najskuteczniejszych cytostatyków w leczeniu skojarzonym z radioterapią raka szyjki macicy było kolejne badanie przeprowadzone przez The Gynecologic Oncology Group (GOG 120). Rose i wsp. [158] ocenili skuteczność trzech różnych schematów chemioterapii jako elementu leczenia skojarzonego (radiochemioterapii). Do badania zakwalifikowano 526 kobiet z rakiem szyjki macicy w stopniu od IIB do IVA, które zostały poddane randomizacji do trzech grup badawczych leczonych różnym schematem chemioterapii. Pierwsza grupa otrzymała monoterapię cisplatyną (w dawce 40 mg/m^2 co 7 dni – 6 kur-

sów), druga grupa była leczona dwoma kursami chemioterapii: cisplatyną (50 mg/m^2) i 5 fluorouracilem (4000 mg/m^2 – wlew 96 godzin) oraz hydroksymocznikiem (2000 mg/m^2 2 razy w tygodniu w okresie 6 tygodni). W grupie trzeciej podawano wyłącznie hydroksymocznik w dawce 3000 mg/m^2 dwukrotnie w ciągu tygodnia przez okres 6 tygodni. Badanie wykazało lepsze wyniki leczenia u chorych w grupach otrzymujących chemioterapię z udziałem cisplatyny (w monoterapii lub z udziałem 5 fu i hydroksymocznikiem). Badacze wykazali w okresie 24-miesięcznej obserwacji znacznie wyższe przeżycie u chorych w obu grupach otrzymujących cisplatynę (67%, 64%) aniżeli w grupie otrzymującej hydroksymocznik – 47% ($p=0,007$). Wnioskiem zaprezentowanym przez autorów publikacji badania była sugestia zrezygnowania ze stosowania hydroksymocznika w leczeniu skojarzonym u chorych na raka szyjki macicy (lek ten nigdy nie był szeroko stosowany w leczeniu raka szyjki macicy). Dawki z radioterapii otrzymane przez chore wynosiły w punkcie „A” (guz) 81,0 Gy, w punkcie „B” (przymacicza) od 55 do 60 Gy. Średni czas leczenia chorych w tym badaniu wynosił 63 dni.

W następnym badaniu przeprowadzonym przez The Gynecologic Oncology Group (badanie GOG 123) [85] oceniono skuteczność radiochemioterapii poprzedzającej zewnątrzopięziową histerektomię u chorych z rakiem szyjki macicy w stopniu IB2, porównując tę metodę leczenia do wyników wyłącznie radioterapii z analogicznym do zastosowanym w pierwszej grupie typem operacji. Badanie to (GOG 123) wpisywało się w uprzednio prowadzoną przez tę samą grupę badaczy ocenę roli uzupełniającej histerektomii po uprzednio przeprowadzonej radioterapii u chorych w I stopniu zaawansowania raka (porównano wyłącznie radioterapię z leczeniem skojarzonym napromienianiem i wykonaną następnie histerektomią). Wyniki tego uprzednio prowadzonego badania sugerowały zmniejszenie wznów miejscowych w grupie chorych napromienianych, a następnie operowanych w porównaniu z chorymi otrzymującymi wyłącznie radioterapię. Spośród 369 chorych ocenianych w badaniu GOG 123 przez Keysa i wsp. [85] znacząco lepsze wyniki leczenia (czas do progresji, całkowity czas przeżycia) zanotowano w grupie otrzymującej radiochemioterapię. Obserwowane w grupie leczonej metodą skojarzoną 3-letnie przeżycie wynosiło 87%, a w grupie wyłącznie napromienianej 74% ($p=0,008$). Chemioterapia w ramach leczenia skojarzonego polegała na podawaniu cisplatyny w dawce 40 mg/m^2 co 7 dni, natomiast dawki sumaryczne promieniowania jonizującego otrzymane przez chore na guz (punkt „A”) wynosiły 75,0 Gy, a na przymacicza (punkt „B”) – 55,0 Gy.

W badaniu, którego wyniki opublikowano także w 1999 roku, przeprowadzonym przez The Radiation Oncology Group (RTOG 90-01) Morris i wsp. [112], porównano wyniki leczenia radiochemioterapią z napromienianiem (wyłącznie radioterapią) w grupie 388 chorych w stopniu zaawansowania klinicznego od IB do IVA. Chore leczone metodą skojarzoną otrzymywały w odstępie co 21 dni trzy kursy che-

mioteraapii, na którą składała się cisplatyna (75 mg/m^2) oraz 5 fluorouracil (4000 mg/m^2 we wlewie 96-godzinny) oraz radioterapię na obszar miednicy mniejszej. W grupie drugiej napromienianie obszaru miednicy mniejszej (analogicznie do chorych leczonych metodą skojarzoną) połączone było z napromienianiem węzłów okołoaortalnych (45,0 Gy). Dawki sumaryczne na guz (punkt „A”) otrzymane przez chore wynosiły 85,0 Gy, średni czas leczenia wynosił 58 dni. (dawki otrzymane przez chore z radioterapii w reprezentowanych punktach referencyjnych były wyższe w tym badaniu RTOG 90-91 aniżeli w badaniu GOG 120). Przeżycie 5-letnie było wyższe w grupie otrzymującej radiochemioterapię (73%) niż w grupie wyłącznie napromienianej (58%), różnice były istotnie statystyczne $p=0,004$. Zwraca uwagę fakt, że nie zanotowano znacznej poprawy w wynikach leczenia u chorych z zaawansowanym rakiem szyjki macicy (stopień III i IV), bowiem 5-letnie przeżycia w tej grupie wynosiły odpowiednio 63% w grupie RCHT i 57% w RT ($p=0,44$).

Wyjaśnieniem innego problemu poświęcone było badanie SWOG 8797 (The Southwest Oncology Group). Peters i wsp. [136] porównywali skuteczność pooperacyjnej radiochemioterapii z leczeniem opartym na wyłącznie radioterapii w grupie 243 chorych w stopniu zaawansowania klinicznego I A2, IB i IIA po uprzednio wykonanym radykalnym leczeniu chirurgicznym. Do badania kwalifikowano chore ze stwierdzonymi niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi: przerzutami w węzłach chłonnych, zajęciem przez nowotwór przymacicz lub obecnością nacieku nowotworowego w linii cięcia chirurgicznego (pozytywny margines chirurgiczny). Porównano dwie metody leczenia: w pierwszej (radiochemioterapii) chore otrzymywały chemioterapię z cisplatyną (70 mg/m^2) i 5 fluorouracil (4000 mg/m^2) podawaną co trzy tygodnie oraz radioterapię na obszar miednicy mniejszej (49,3 Gy), w drugim schemacie leczenia chore były wyłącznie napromieniane (na obszar miednicy mniejszej wysokość dawki analogicznie do grupy pierwszej) lub w przypadku stwierdzenia przerzutów do węzłów okołoaortalnych napromienianie obejmowało także obszar węzłowy (45,0 Gy). Przeżycie bezobjawowe wynosiło w grupie chorych otrzymujących radiochemioterapię 80%, w grupie wyłącznie napromienianej 63% (średni czas obserwacji chorych wynosił 43 miesiące). Przeżycie 3-letnie było istotnie statystycznie wyższe w grupie radiochemioterapii – 87%, niż w grupie otrzymującej radioterapię 77% ($p<0,05$).

Pewnym zaskoczeniem okazały się wyniki opublikowane w 2002 roku przez Pearcy i wsp. [126] na podstawie analizy badania przeprowadzonego przez The National Cancer Institute of Canada (NCIC) w grupie 259 chorych z rakiem szyjki macicy w stopniu od IB do IVA. W tym dużym randomizowanym badaniu, w którym porównano radiochemioterapię z udziałem cisplatyny (40 mg/m^2 – 6 kursów) z samą radioterapią, badacze położyli nacisk na podanie optymalnych, wysokich dawek promieniowania jonizującego w obu grupach chorych oraz na to, aby całkowity czas le-

czenia nie przekroczył 7 tygodni. Średni czas obserwacji w tym badaniu wynosił 82 miesiące. Nie stwierdzono istotnie lepszych wyników leczenia w grupie otrzymującej radiochemioterapię w porównaniu do wyników w grupie leczonej wyłącznie napromienianiem. Przeżycie 3- i 5-letnie wynosiło odpowiednio do tych grup 69% i 66% oraz 62% i 58%, co odpowiadało wartości $p=0,44$.

Śród wielu innych badań, które stawiały sobie za cel ocenę skuteczności radiochemioterapii chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy (najczęściej w porównaniu z wyłączną radioterapią), należy zwrócić uwagę na niektóre. Tseng i wsp. [189] opublikowali rezultaty badania porównującego skuteczność radiochemioterapii u chorych z zaawansowanym rakiem szyjki macicy (cytostatykami podawanymi w tym leczeniu były: cisplatyna, vincrystyna i bleomycyna; leki były podawane co trzy tygodnie), z efektami wyłącznej radioterapii. W badaniu tym u 52% chorych stwierdzono raka w stopniu zaawansowania klinicznego IIIB; średni czas obserwacji chorych wynosił 46,8 miesięcy. Przeżycie bezobjawowe i całkowite oceniane w momencie zakończenia badania wyniosło w grupie otrzymującej radiochemioterapię odpowiednio 51,7% i 61,7%. W grupie porównawczej (chore otrzymujące wyłącznie radioterapię) przeżycie wynosiło 53,2% (bezobjawowe) i 64,5% (całkowite). Różnice w przeżyciu pomiędzy obiema grupami chorych nie miały istotności statystycznej ($p=0,27$).

W badaniu klinicznym przeprowadzonym w Queen's Mary Hospital w Hongkongu leczono chorych w I, II i III stopniu zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy dwoma metodami: wyłącznie napromienianiem (grupa kontrolna) albo radiochemioterapią (grupa badawcza), z zastosowaniem jako leku cytostatycznego epirubicyny (60 mg/m^2 w pierwszym dniu leczenia, a następnie co cztery tygodnie w dawce 90 mg/m^2 – 5 kursów). Chore w obu ramionach badawczych napromieniano (teleradioterapią) cztery razy w tygodniu, dawka frakcyjna wynosiła $2,5 \text{ Gy}$, dawka całkowita 40 Gy . Teleradioterapię łączono z dwoma frakcjami brachyterapii LDR. Dawki sumaryczne mierzone w punkcie referencyjnym „A” wynosiły od 85 Gy do 90 Gy . Chore otrzymujące radiochemioterapię charakteryzowały się znacząco dłuższym czasem do progresji i dłuższym czasem przeżycia; w grupie tej stwierdzono zmniejszenie odsetka chorych z przerzutami odległymi i zmniejszenie odsetka chorych ze wznową miejscową. Wong i wsp. [199] przeprowadzili badanie kliniczne, porównując skuteczność wyłącznej radioterapii u chorych z rakiem szyjki macicy, z leczeniem skojarzonym. W tej grupie radiochemioterapii cisplatyna była podawana według dwóch schematów: jeden raz w tygodniu (25 mg/m^2) lub dwa razy w tygodniu w analogicznej dawce (25 mg/m^2). Zwraca uwagę w tym badaniu niekonwencjonalne frakcjonowanie dawki z teleradioterapii – napromieniano cztery razy w tygodniu dawką frakcyjną wynoszącą $2,5 \text{ Gy}$. W badaniu tym, do którego zakwalifikowano 64 chore, stwierdzono, że radioterapia była równie skuteczną metodą leczenia

jak radiochemioterapia. Na uwagę zasługuje także badanie przeprowadzone przez Loriahaya i wsp. [99] na dużej grupie, liczącej 673 chorych z rakiem szyjki macicy w stopniu zaawansowania klinicznego IIIB i IIIB. Autorzy porównali skuteczność radioterapii z leczeniem skojarzonym – radioterapię z chemioterapią uzupełniającą (5 fluorouracil) lub radioterapię z chemioterapią podawaną w trakcie napromieniania (mitomycyna C, 5 fluorouracil). W trzecim ramieniu badania chemioterapię podawano w trakcie i po zakończeniu radioterapii. Średni czas obserwacji chorych w tym badaniu wynosił 25 miesięcy. Założenia stosowanej radioterapii nie zostały w publikacji szczegółowo zaprezentowane. Stwierdzono znamienne wydłużenie przeżycia bezobjawowego u wszystkich chorych otrzymujących chemioterapię. Wyższą skuteczność leczenia skojarzonego w stosunku do radioterapii, w aspekcie wystąpienia wznow miejscowych i przerzutów odległych, zanotowano u chorych w IIIB stopniu zaawansowania klinicznego aniżeli u chorych w stopniu IIIB.

Na podstawie danych z piśmiennictwa dotyczącego problemu leczenia skojarzonego (radiochemioterapią) chorych na raka szyjki macicy można stwierdzić, że:

- materiał zakwalifikowany do badań obejmował niejednolite grupy chorych, w niektórych z nich zaliczono także chore przed lub po leczeniu chirurgicznym;
- badania kliniczne zastosowania metody radiochemioterapii w raku szyjki macicy najczęściej dotyczą chorych w różnych stopniach zaawansowania klinicznego, co może stanowić problem w analizie porównawczej i utrudnia pełniejszą ocenę skuteczności tej metody w poszczególnych stopniach zaawansowania choroby;
- innym problemem w analizie porównawczej jest różna liczebność chorych zakwalifikowanych do badań, a także duże różnice w liczebności chorych w poszczególnych stopniach zaawansowania (z przewagą chorych o niższych stopniach zaawansowania: I i II wg FIGO);
- badania dotyczyły różnych cytostatyków podawanych według różnych schematów leczenia (różne dawki, chemioterapia monolekowa i wielolekowa), co wiąże się z niemożnością dokładniejszego oszacowania korzyści wypływających z zastosowania danej radiochemioterapii;
- również dawki stosowanej radioterapii (teleradioterapii i brachyterapii) różniły się w poszczególnych badaniach między sobą – w niektórych badaniach dawki promieniowania obejmowały przedziały niższe od powszechnie stosowanych;
- dodatkowym elementem wpływającym na ocenę porównawczą były różne czasy trwania leczenia w poszczególnych badaniach;
- pomimo że wyniki porównań dotychczas stosowanej radykalnej radioterapii z leczeniem skojarzonym – radiochemioterapią – wskazują na wyższą skuteczność tej drugiej, to, szczególnie u chorych w zaawansowanych stopniach klinicznych pozytywne efekty takiego leczenia nie znajdują pełnego potwierdzenia.

Te fakty zainspirowały mnie do podjęcia badań, które pozwoliłyby na pełniejszą ocenę skuteczności radiochemioterapii poprzez zakwalifikowanie do badania chorych wyłącznie z rakiem płaskonabłonkowym szyjki macicy w jednym, IIIB, stopniu zaawansowania klinicznego i porównania wyników leczenia z inną grupą chorych w IIIB stopniu zaawansowania choroby, u których przeprowadzono wyłącznie radykalną radioterapię.

2. Cele pracy

1. Ocena skuteczności radiochemioterapii chorych na raka szyjki macicy w stopniu zaawansowania klinicznego IIIB na podstawie wyników prospektywnego, niekontrolowanego badania klinicznego.
2. Analiza czynników prognostycznych u chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy, u których zastosowano radiochemioterapię lub wyłącznie radioterapię.
3. Ocena tolerancji radiochemioterapii oraz wyłącznej radioterapii chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy.

3. Metodyka pracy

Przedstawione cele pracy osiągnięto, analizując materiał kliniczny uzyskany w trakcie leczenia 337 chorych na raka płaskonabłonkowego szyjki macicy w stopniu zaawansowania klinicznego IIIB według klasyfikacji FIGO. Wśród nich wyodrębniono dwie grupy: pierwszą stanowią chore leczone metodą radiochemioterapii (RCHT) w okresie od czerwca 1999 r. do marca 2002 r.; drugą – chore leczone wyłącznie metodą radioterapii (RT) w latach 1995-1997.

W 1999 r. w Wielkopolskim Centrum Onkologii (WCO) na podstawie oceny własnych wyników leczenia i danych z piśmiennictwa stwierdzono, że właściwym postępowaniem u chorych z płaskonabłonkowym zaawansowanym rakiem szyjki macicy jest radiochemioterapia. Praca stanowi podsumowanie wyników leczenia w tej grupie chorych, miała ona charakter prospektywnego badania klinicznego w nierandomizowanych grupach chorych.

3.1. Zasady kwalifikacji chorych do badanych grup

Do prospektywnego badania klinicznego (pierwsza grupa) kwalifikowano wszystkie chore, które zgłosiły się do poradni WCO w IIIB stopniu klinicznego zaawansowania, w wieku do 75. roku życia i w stanie sprawności od 0 do 2 stopnia według skali WHO. Chore nie mogły mieć przeciwwskazań do radykalnej radioterapii lub chemioterapii i wyraziły zgodę na proponowane leczenie.

Drugą grupę stanowiły chore z rakiem szyjki macicy, w tym samym – IIIB – stopniu klinicznego zaawansowania, leczone w latach 1995-1997 radykalną radioterapią.

Analizą objęto wszystkie chore zakwalifikowane do radykalnego leczenia promieniami w wyznaczonym okresie.

U wszystkich analizowanych chorych przeprowadzono rutynowo badania krwi i moczu oraz badania biochemiczne oceniające czynności nerek i wątroby. Każdej chorej wykonano zdjęcie przeglądowe klatki piersiowej oraz badanie ultrasonograficzne całej jamy brzusznej, ze szczególną oceną narządu rodnego, układu moczowego oraz guza nowotworowego. W uzasadnionych przypadkach wykonano także badanie tomografii komputerowej. Badania histopatologiczne w większości wykonane były w Zakładzie Patomorfologii Klinicznej AM w Poznaniu (kierownik prof. dr hab. W. Salwa) oraz w Pracowni Patomorfologii Ginekologiczno-Położniczego Szpitala Klinicznego AM w Poznaniu (kierownik prof. dr hab. H. Kędzia). W przypadkach wątpliwych konsultację preparatów przeprowadzono w Pracowni Histopatologii Wielkopolskiego Centrum Onkologii (kierownik dr n. med. D. Bręborowicz). Podstawowym źródłem ocenianego materiału klinicznego były protokoły badania, których najistotniejszą część stanowiły historie chorób wraz z dokumentacją planowania i realizacji procedury radioterapii.

3.2. Zastosowane metody leczenia

Obie badane grupy chorych różniły się zasadniczo pod względem przeprowadzonego leczenia. Grupę 130 chorych leczono metodą radiochemioterapii, polegającą na skojarzeniu radykalnego leczenia promieniami jonizującymi z chemioterapią monolekową. W drugiej grupie u 207 chorych przeprowadzono wyłącznie radykalną radioterapię. Radioterapia radykalna w obu grupach (RCHT i RT) polegała na kojarzeniu napromieniania z zewnątrz (teleradioterapia) z brachyterapią śróddjamową. Sekwencja tych metod zależała od miejscowego zaawansowania guza nowotworowego i technicznych możliwości spełnienia warunków do przeprowadzenia brachyterapii. U 207 chorych otrzymujących wyłącznie radioterapię, brachyterapię stosowano najczęściej po zakończeniu teleradioterapii, co wiązało się z przyjętym schematem leczenia.

W grupie leczonej metodą radiochemioterapii brachyterapię rozpoczynano najczęściej w trakcie teleradioterapii.

W celu porównania skuteczności przeprowadzonego w obu grupach leczenia dokonano analizy czynników terapeutycznych charakteryzujących radiochemioterapię i radioterapię (sekwencje leczenia, dawki promieniowania jonizującego otrzymane przez chore, czas trwania radioterapii, a w grupie RCHT liczbę kursów chemioterapii), następnie obliczono znamienności statystyczne i 95-procentowy przedział ufności mierzonych estymatorów. Spośród badanych czynników wyodrębniono te, które mają istotne znaczenie prognostyczne, poddając je ocenie testów jedno- i wielowymiarowych.

3.2.1. Radiochemioterapia raka szyjki macicy

Radiochemioterapia raka szyjki macicy polegała na łączeniu radykalnej radioterapii z jednoczasowym podawaniem chemioterapii monolekowej cisplatyną we wlewie dożylnym w dawce 40 mg/m². Schemat chemioterapii przewidywał podawanie cisplatyny co 7 dni w trakcie radioterapii, począwszy od pierwszego dnia leczenia, na 4 godziny przed planowanym napromienianiem.

W przypadku włączenia w trakcie napromieniania z wiązek zewnętrznych jednej lub dwóch frakcji brachyterapii, moment podania cisplatyny ulegał przesunięciu na najbliższy dzień teleradioterapii. Radykalna radioterapia polegała na kojarzeniu napromieniania z wiązek zewnętrznych (teleradioterapia) z brachyterapią śródjamową.

W przypadku wystąpienia u chorych toksyczności hematologicznej w trakcie radiochemioterapii przesuwano kolejne, cotygodniowe podanie chemioterapii do chwili uzyskania przez chore prawidłowej wartości morfologicznych krwi. W przypadku braku poprawy wyników przerywano podawanie chemioterapii, kontynuując nadal radioterapię.

3.2.1.1. Teleradioterapia

W analizowanych przypadkach stosowano dwie techniki teleradioterapii: czterech wiązek skrzyżowanych, tzw. „box”, lub dwóch wiązek przeciwstawnych. Chore były leczone promieniowaniem fotonowym o energii 9 MeV lub 15 MeV, uzyskanym z przyspieszaczy liniowych. Napromienianiu poddawano je codziennie przez 5 dni w tygodniu. Dawka frakcyjna u wszystkich leczonych wyniosła 2,0 Gy.

Kliniczny obszar napromieniany (CTV) w technice dwóch wiązek przeciwstawnych obejmował narządy miednicy mniejszej wraz z guzem nowotworowym. Dolną granicę obszaru napromieniania stanowiła linia przebiegająca wzdłuż dolnego brzegu otworów zasłonowych, boczne granice sięgały od 1,5 cm do 2,0 cm do boku od ściany kostnej miednicy, górna natomiast sięgała do górnego brzegu trzonu piątego kręgu lędźwiowego. W technice „box” – czterech wiązek przeciwstawnych – kliniczny obszar napromieniany (CTV) zawierał narządy miednicy mniejszej, których granice: górna i dolna oraz boczne obszaru napromieniania były identyczne z granicami w technice dwóch wiązek przeciwstawnych, natomiast granicą przednią z wiązek bocznych stanowiła przednia część spojenia łonowego, tylną zaś – przestrzeń pomiędzy drugim a trzecim kręgiem kości krzyżowej. Wielkości pól były modyfikowane (zwiększane) w przypadku znanych wymiarów i granic guza nowotworowego, przekraczających przyjęte granice pól.

Wymiary pól były zawsze określone za pomocą symulatora. U wszystkich chorych napromienianych techniką „box” wykonano zdjęcia warstwowe, stosując tomograf komputerowy, i planowano rozkład dawek, wykorzystując technikę trójwymiarową. Planowanie radioterapii u wszystkich pozostałych badanych chorych przeprowadzono techniką

dwuwymiarową (w jednej płaszczyźnie).

Dawkę w punkcie referencyjnym (odpowiadającym guzowi nowotworowemu) obliczano w punkcie przecięcia się osi czterech (dwóch przednio-tylnych i dwóch bocznych) lub dwóch (tylko przednio-tylnych) wiązek promieniowania. Podczas każdej frakcji napromieniano wszystkie pola. Dawki w punkcie referencyjnym w każdym z czterech pól były równe i wynosiły po 0,5 Gy. W drugiej połowie leczenia teleradioterapią lub po pierwszej frakcji brachyterapii stosowano rozstęp o szerokości 4 cm i kontynuowano napromienianie z dwóch wiązek przeciwnych na obszar obejmujący przymacicza i węzły miednicy mniejszej, którego granice pokrywały się z uprzednio opisanymi.

Planowana dawka z teleradioterapii na przymacicza w grupie chorych leczonych radiochemioterapią wynosiła 50,0 Gy. Dawki w punkcie referencyjnym, jakie otrzymały chore w części centralnej miednicy, w rzucie wysokiej dawki z brachyterapii, były o około 20 Gy niższe w wyniku stosowanego rozstępu.

3.2.1.2. Brachyterapia

U wszystkich chorych stosowano tę samą technikę leczenia wewnątrznaczajowego opartego na radioizotopie cezu 137 techniką afterloading (źródło wprowadzane zdalnie już po założeniu aplikatora) z wykorzystaniem urządzenia Selectron LDR/MDR firmy Nucletron. Pojedyncze peletki zawierały źródła o aktywności od 30 do 40 mCi cezu 137, a ich liczba użyta do leczenia wahała się od 8 do 12, w zależności od długości aplikowanej sondy domacicznej i rozmiarów aplikatorów umieszczonych w sklepieniach pochwy. Planowanie rozkładu dawek opierało się o „manchesterskie” punkty „A” i „B” oraz inne punkty zdefiniowane między innymi w odbytnicy (punkt „R”) i pęcherzu moczowym (punkt „P”), zgodnie z 38 Raportem ICRU. Każda aplikacja wiązała się z procedurą indywidualnego planowania rozkładu dawek, w której zastosowano zintegrowany system do planowania brachyterapii firmy Nucletron (IBU). Pozwalało to na dokładną ocenę rozkładu izodozowego dawek w punktach referencyjnych obejmujących guz i narządy sąsiednie. Planowanie to było częścią łącznej analizy dawek całkowitych w tych obszarach otrzymanych przez chore z teleradioterapii i brachyterapii. Moce dawek w punkcie „A” wahały się od 1,0 do 1,3 Gy/h. W punkcie „B” moce dawek stanowiły około 25% wartości mocy dawek w punkcie „A”. U większości chorych stosowano dwie frakcje brachyterapii, z przerwą pomiędzy nimi wynoszącą od 10 do 14 dni.

Dawki łączne z brachyterapii w przypadku dwóch frakcji wynosiły od 40 do 60 Gy w punkcie „A” i uzależnione były od rozkładu dawek we wszystkich punktach referencyjnych, co obejmowało również dawki w narządach krytycznych. W przypadku leczenia jedną frakcją brachyterapii dawki w analogicznych punktach wynosiły od 20 Gy do 30 Gy.

3.2.2. Radioterapia radykalna raka szyjki macicy

W grupie 207 chorych przeprowadzono leczenie raka szyjki macicy metodą radykalnej radioterapii. Analogicznie do grupy chorych leczonych metodą radiochemioterapii napromienianie polegało na łączeniu teleradioterapii z brachyterapią. Zgodnie z przyjętym schematem leczenie brachyterapią stosowano najczęściej po zakończeniu napromieniania z pól zewnętrznych.

3.2.2.1. Teleradioterapia

Najczęściej stosowaną techniką napromieniania w tej grupie chorych było wykorzystanie dwóch wiązek przeciwnych, rzadziej napromieniano chore z czterech wiązek skrzyżowanych (tzw. „box”). Chore leczone były promieniowaniem fotonowym o energii 9 MeV lub 15 MeV, pięć razy w tygodniu. Dawka na jedną frakcję wynosiła 2,0 Gy. Kliniczny obszar napromieniany (CTV) obejmował narządy miednicy mniejszej wraz z guzem nowotworowym. Granice tego obszaru były wyznaczane według tych samych zasad, co u chorych leczonych metodą radiochemioterapii. Pola wlotowe wyznaczano za pomocą symulatora, planowanie rozkładu wiązek prowadzono w systemie dwuwymiarowym. Chorem leczonym techniką czterech wiązek skrzyżowanych wykonywano zdjęcia warstwowe w tomografii komputerowej i na ich podstawie planowano rozkłady dawek w miednicy. Dawkę w punktach referencyjnych obliczano w miejscu przecięcia osi wiązek. Dziennie napromieniano chore ze wszystkich pól, dawka z każdego z nich była równa. Planowane wysokości dawek na przymacicza wynosiły 46,0 Gy. Dawki w punkcie referencyjnym w części centralnej napromienianego obszaru wynosiły 40,0 Gy.

3.2.2.2. Brachyterapia

Brachyterapię w tej grupie chorych stosowano zgodnie z tymi samymi zasadami, jakie wykorzystano w grupie leczonej metodą radiochemioterapii. Źródłem promieniowania o niskiej mocy dawki był radioizotop ^{137}Cs . Stosowano technikę *afterloading* za pomocą aparatu Selectron LDR/MDR. Planowanie leczenia źródłowego przeprowadzano na podstawie zdjęć rentgenowskich wykonywanych w dwóch prostopadłych projekcjach zgodnie z wytycznymi 38 Raportu ICRU. W większości przypadków planowano przeprowadzenie dwóch frakcji brachyterapii, rzadziej jednej, w odstępie od 10 do 14 dni. Dawka w referencyjnym punkcie „A” wahała się od 40,0 Gy do 60,0 Gy.

3.3. Metody analizy czynników populacyjnych i klinicznych w obu grupach chorych

U wszystkich badanych chorych analizowano wybrane czynniki o charakterze populacyjnym i klinicznym. Czynni-

ki te oceniono dla każdej grupy leczonych osobno oraz porównywano je ze sobą – obliczono znamienności statystyczne i 95-procentowy przedział ufności, a także zbadano ich wpływ na przeżycie chorych. Wyodrębniono te czynniki, które mają znaczenie prognostyczne i poddano je analizie w modelach jedno- i wielowymiarowych.

Badaniu poddano następujące czynniki populacyjne: wiek chorych, wiek wystąpienia pierwszej i ostatniej miesiączki oraz liczbę porodów i poronień. Obliczono rozkład wieku w każdej grupie osobno. Analizowano średni wiek chorych, medianę i odchylenia standardowe oraz wartości skrajne – wiek najmłodszej i najstarszej chorej. Analizując pozostałe czynniki populacyjne, podzielono chore na podgrupy ze względu na czas wystąpienia pierwszej i ostatniej miesiączki, liczbę porodów i poronień.

Dodatkowo analizowanymi czynnikami o charakterze klinicznym były: współistnienie innych chorób w populacji kobiet zakwalifikowanych do badań, poziom hemoglobiny we krwi w trakcie leczenia, a także rozległość nacieków nowotworowych w przymaciczach oraz stopień dojrzałości raka płaskonabłonkowego.

W grupie otrzymującej radiochemioterapię u wszystkich chorych oceniano stopień ich sprawności fizycznej w oparciu o kryteria WHO [135]. Wobec braku danych dotyczących sprawności w grupie leczonych tylko metodą radioterapii wyłoniono chore, u których stwierdzono współistnienie chorób układu krążenia, oddechowego, schorzeń metabolicznych oraz innych, mogących mieć wpływ na stopień sprawności fizycznej. Badane chore podzielono na podgrupy: z chorobami współistniejącymi lub bez.

W trakcie prowadzonego leczenia (radiochemioterapią i wyłącznie radioterapią) oznaczano poziom hemoglobiny we krwi u wszystkich chorych na początku radioterapii i w odstępach cotygodniowych. Za wartość graniczną normy przyjęto poziom hemoglobiny wynoszący (11,0 g/100 ml). Wartość ta dzieliła chore na dwie podgrupy: pierwszą, charakteryzującą się wartością hemoglobiny w granicach normy, oraz drugą, z niedokrwistością w różnym stopniu. W badaniu oceniono poziom niedokrwistości w obu badanych grupach ze szczególnym uwzględnieniem wpływu chemioterapii na poziom hemoglobiny. Ponadto oceniono wpływ niedokrwistości na wynik leczenia oraz na częstość występowania odczynów popromiennych.

W grupie chorych w stopniu zaawansowania klinicznego IIIB (wg FIGO) szczególną uwagę zwrócono na obecność nacieków nowotworowych w przymaciczach, dochodzących do ścian miednicy. Ze względu na tę cechę pośrednio oceniano masę nowotworu u badanych chorych, co pozwoliło na wydzielenie dwóch grup chorych: z naciekami w przymaciczach po jednej ze stron miednicy oraz z naciekami obustronnymi.

Do badań zakwalifikowano tylko te chore, u których rozpoznano raka płaskonabłonkowego szyjki macicy. Wobec istotnego znaczenia stopnia dojrzałości nowotworu jako uznanego czynnika rokowniczego, specjalnej analizie porównawczej poddano stopnie złośliwości G1, G2, i G3 raka

plaskonabłonkowego u wszystkich chorych oraz wpływ tego czynnika na wyniki leczenia.

3.4. Ocena tolerancji leczenia

Zarówno leczenie promieniami jonizującymi (radioterapia), jak i chemioterapia niezależnie od siebie mogą być przyczyną wystąpienia objawów niepożądanych w zdrowych tkankach i narządach. Zastosowanie leczenia skojarzonego metodą radiochemioterapii może jeszcze bardziej zwiększać ryzyko ich wystąpienia. Z tego powodu

nowa, asparaginowa). Jeżeli uzyskane wyniki odbiegały od wartości prawidłowych, próby te powtarzano.

W grupie 130 chorych otrzymujących radiochemioterapię obliczono liczbę podanych kursów chemioterapii u każdej chorej i przeanalizowano wpływ leczenia chemicznego na wystąpienie toksyczności hematologicznej, narządowej oraz na odczyny popromienne wczesne i późne.

Ocenę nasilenia objawów niepożądanych oparto na skali WHO [135] (tab. 1).

Tolerancję radioterapii oceniono na podstawie odczynów popromiennych ze strony jelit i pęcherza moczowego.

Tabela 1. Skala oceny toksyczności według WHO (N – wartość w granicach normy).

Oceniane parametry	Stopnie nasilenia objawów				
	0	1	2	3	4
Morfologia krwi					
Hemoglobina [g/100 ml]	≥ 11,0	9,5-10,9	8,0-9,4	6,5-7,9	< 6,5
Leukocyty [1000/mm ³]	≥ 4,0	3,0-3,9	2,0-2,9	1,0-1,9	< 1,0
Granulocyty [1000/mm ³]	≥ 2,0	1,5-1,9	1,0-1,4	0,5-0,9	< 0,5
Płytki krwi [1000/mm ³]	≥ 100	75-99	50-74	25-49	< 25
Nerki (kreatynina)	≤ 1,25 × N	1,26-2,5 × N	2,6-5,0 × N	5,1-10,0 × N	> 10,0 × N
Wątroba (transaminazy)	≤ 1,25 × N	1,26-2,5 × N	2,6-5,0 × N	5,1-10,0 × N	> 10,0 × N
Nudności/ wymioty	nie występują	nudności	przemijające wymioty	wymioty wymagające leczenia	wymioty oporne na leczenie

w obu grupach badanych chorych przeprowadzono analizę tolerancji leczenia. W tym celu oceniano u chorych poziom hemoglobiny we krwi przed rozpoczęciem leczenia oraz w odstępach cotygodniowych w trakcie prowadzonej radiochemioterapii bądź radioterapii. Analogicznie badano poziomy leukocytów, granulocytów i płytek krwi. Wykonano analizy oceniające czynności nerek (poziomy kreatyniny w surowicy krwi) oraz wątroby (transaminazy: alani-

go. Analizowano odczyny wczesne, występujące u chorych w trakcie radioterapii lub radiochemioterapii i w okresie do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia, oraz późne odczyny popromienne występujące w okresie dłuższym niż 6 miesięcy od zakończenia leczenia. Ocenę odczynów popromiennych oparto na podstawie skali EORTC/RTOG [34]. Założenia tej klasyfikacji przedstawiono w tabelach 2 i 3. Ponadto badano wpływ dawek promieniowania jonizującego (radioterapii),

Tabela 2. Wczesne (ostre) reakcje popromienne w pęcherzu moczowym i jelitach.

Stopień	Pęcherz moczowy	Jelita
1	częstomocz, nokturia (2 × częściej niż zwyczajowo), dyzuria nie wymagająca leczenia	większa częstość oddawania stolca, stolce biegunkowe nie wymagające leczenia
2	częstomocz lub nokturia rzadziej niż 1 × godz., dyzuria wymagająca leczenia farmakologicznego	biegunka lub bóle brzucha wymagające leczenia farmakologicznego
3	częstomocz lub nokturia częściej niż 1 × godz., dyzuria i bóle skurczowe wymagające leczenia	biegunka wymagająca pozajelitowego nawadniania (w stolcu krew, płaty śluzówki), bolesne „stawanie” pętli jelitowych
4	krwimocz wymagający transfuzji, owrzodzenia, martwica	ostra (lub podostra) niedrożność, przetoka, perforacja jelita. Krwawienie ze stolca wymagające transfuzji
5	zgon	zgon

Tabela 3. Późne reakcje (powikłania) popromienne w pęcherzu moczowym i jelitach.

Stopień	Pęcherz moczowy	Jelita
1	niewielkie zmiany atroficzne nabłonka pęcherza; drobne teleangiektazje (mikroskopowa hematuria)	tendencja do biegunek, nadmierna perystaltyka, zwiększona częstość oddawania stolca (poniżej 5 × na dobę); niewielka domieszka krwi lub śluzu
2	częstomocz miernego stopnia, uogólnione teleangiektazje; okresowo krwimocz	okresowo biegunki lub bóle brzucha (spastyczne); częstość stolca powyżej 5 × na dobę; obfita domieszka krwi lub śluzu w stolcu
3	stały częstomocz, dysuria; rozległe teleangiektazje, często z wybroczynami; częsty krwimocz; pojemność pęcherza zmniejszona (< 150 ml)	zwięźnienie światła lub krwawienia wymagające leczenia chirurgicznego
4	martwica; zwłóknienie pęcherza (pojemność < 100 ml); częste krwotoczne zapalenie pęcherza; przetoka	martwica, perforacja, przetoka
5	zgon	zgon

czasu trwania leczenia, wieku chorych, poziomu hemoglobiny w trakcie leczenia, obecności innych chorób towarzyszących oraz chemioterapii (w grupie otrzymującej radiochemioterapię) na częstość i nasilenie odczynów popromiennych.

3.5. Analiza statystyczna

Przed rozpoczęciem wieloaspektowej analizy statystycznej badanego materiału dokonano „zaimportowania” oryginalnej bazy danych Saro, prowadzonej w Wielkopolskim Centrum Onkologii, do programu STATISTICA DATA MINER version 6.1.318.0 (StatSoft, Inc. (2003)), przy użyciu którego prowadzono zdecydowaną większość obliczeń [170,171]. „Zaimportowany” plik danych poddano wnikliwej weryfikacji, poprawiając dane tam, gdzie było to możliwe, lub zastępując symbolem braku danych pozycje w bazie o ewidentnie błędnych wartościach w sytuacjach nieodtworzalnych. W zależności od skali pomiarowej, w której dokonano pomiaru określonej wartości (interwałowej, porządkowej, nominalnej) wyznaczono odpowiednie deskryptory statystyki opisowej (miary tendencji centralnej, miary rozproszeń, tablice częstości).

Dla porównania wartości średnich w rozmaitych podgrupach pacjentek wykorzystano test t-Studenta dla zmiennych niepowiązanych w przypadku istotnych różnic wariancji oszacowanych testem Levene’a lub Welcha (test t-Studenta z osobną estymacją wariancji) w przypadku przeciwnym. W sytuacjach silnej skośności danych (niespełnienie założenia normalności rozkładu danych) wyniki weryfikowano nieparametrycznym testem rangowym Manna-Whitneya. Do porównywania frakcji użyto testu dokładnego porównywania różnicy proporcji z estymacją przedziałów ufności. Ten dokładny test dostępny jest jedynie w pakiecie StatXACT v. 5.0.3 firmy CYTEL SOFTWARE CORPORATION. W przypadku analizy kontyngencji tablic 2 x 2 wykorzystano dokładny test Fishera, a w przypadku tablic kontyngencji o większej wymiarowości posłużono się dokładnym testem

Fishera-Freemana-Haltona, dostępnym wyłącznie w pakiecie StatXACT [80].

W dalszej części pracy wykonywano analizy porównawcze na modelach jedno- i wielocechowych. W modelach jednocechowych funkcje przeżycia oszacowywano metodą Kaplana-Meiera [82]. Porównywania istotności różnic statystycznych między dwoma krzywymi przeżycia oszacowywano: testem Wilcozona w modyfikacji według Gehana (gdy brano pod uwagę cały przebieg krzywych), testem Wilcozona w modyfikacji według Peto & Peto (gdy chciano dokładniej przyjrzeć się początkowemu odcinkowi krzywych przeżycia) oraz testem log-rank (gdy przykładano większą wagę do końcowego odcinka krzywych przeżycia) [138,139,140].

W celu estymacji wartości potencjalnych punktów odcinających dla badanej cechy dyskryminującej wyznaczano serię krzywych przeżycia i poszukiwano takiej wartości podziału, która dawała minimalne wartości prawdopodobieństwa p w funkcjach Gehana, Peto&Peto lub log-rank. W przypadku, gdy zachodziła konieczność jednoczesnych porównań większej liczby krzywych przeżycia, posługiwano się asymptotycznym testem Chi-kwadrat. Ze względu na różny czas obserwacji grup chorych otrzymujących radiochemioterapię lub wyłącznie radiochemioterapię otrzymywane krzywe przeżycia miały różną długość. W celu ujednolicenia długości obu krzywych w grupie podanej radiochemioterapii posłużono się predykcją krzywej przeżycia opartą na modelu eksponencjalnym. Parametry tego modelu oszacowano metodą quasi-Newtona, uzyskując ponad 93-procentowy poziom wyjaśnionej wariancji.

Po przeprowadzeniu kompletu analiz jednoczynnikowych i wyznaczeniu czynników istotnie wpływających na czas przeżycia zbudowano końcowe nieparametryczne modele regresji w oparciu o model proporcjonalnego hazardu Coxa [26,27].

W analizie toksyczności metod leczenia oprócz klasycznych metod analizy statystycznej wykorzystano me-

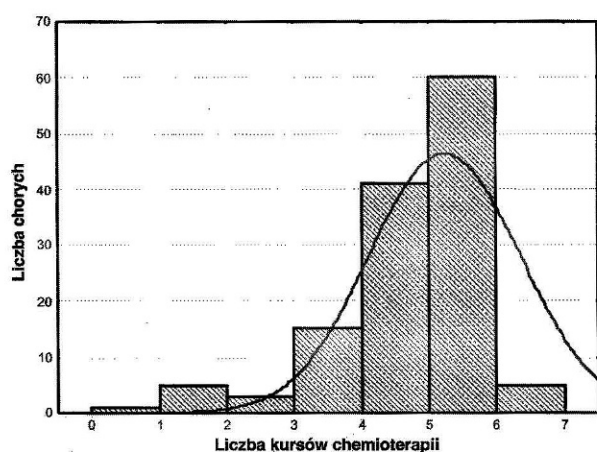
todę data-miningu, opartą na drzewach regresyjno-klasfikacyjnych w celu opracowania modelu predykcji stopnia toksyczności określonej metody leczenia [97,98].

4. Materiał

Szczegółowa analiza dotyczyła 337 kobiet z rakiem płaskonabłonkowym szyjki macicy w IIIB stopniu zaawansowania klinicznego, leczonych w Wielkopolskim Centrum Onkologii. Na badaną populację składają się dwie grupy chorych, wydrebnione ze względu na zastosowany sposób leczenia. Pierwszą stanowiły 130 chore (38,6% ogółu badanych) leczone metodą radiochemioterapii (RCHT) od czerwca 1999 do marca 2002 roku. Drugą grupę badawczą, liczącą 207 kobiet (61,4%), stanowiły chore leczone wyłącznie radioterapią (RT) w latach 1995-1997.

4.1. Charakterystyka leczenia w obu grupach chorych

Jednym z najważniejszych elementów poddanych analizie porównawczej był sposób przeprowadzonego leczenia. W obu grupach chorych zastosowano radykalną radioterapię, na którą składała się teleradioterapia i brachy-



Rycina 1. Rozkład liczby kursów chemioterapii w grupie 130 chorych leczonych metodą radiochemioterapii.

terapia. Ponadto w grupie 130 chorych leczenie polegało na skojarzeniu radykalnej radioterapii z leczeniem chemicznym cisplatyną (radiochemioterapia). Cisplatynę podawano jeden raz w tygodniu w dawce 40 mg/m² w całym okresie trwania radioterapii. Na rycinie 1 przedstawiono rozkład liczby kursów chemioterapii w tej grupie chorych. Średnia liczba kursów chemioterapii wynosiła 5,2 (1,2), w przedziale od 1 do 7 kursów.

W grupie 207 chorych leczonych wyłącznie napromienianiem leczenie polegało na skojarzeniu teleradioterapii z brachyterapią śródjamową (grupa RT).

W tabeli 4 na stronie 147 przedstawiono liczebność

oraz odsetki procentowe chorych z obu grup badawczych w aspekcie sposobu łączenia teleradioterapii z brachyterapią. Jak wynika z tabeli 4 w grupie 130 chorych poddanych radiochemioterapii (RCHT) u zdecydowanej większości – 113 chorych (86,9%) – brachyterapię rozpoczynało w trakcie teleradioterapii. U pozostałych 17 chorych z tej grupy (13,1%) brachyterapię rozpoczęto po zakończeniu teleradioterapii.

W grupie 207 chorych leczonych wyłącznie radykalną radioterapią (RT) u większości – 165 chorych (79,5%) – rozpoczęto brachyterapię po zakończeniu teleradioterapii. U 42 chorych z tej grupy (20,3%) brachyterapię prowadzono łącznie z teleradioterapią. Mimo że liczebność chorych w zakresie sposobu prowadzenia brachyterapii (brachyterapia naprzemiennie z teleradioterapią lub po jej zakończeniu) była różna w obu grupach, dawki promieniowania otrzymanego przez chore obliczano według tych samych reguł i w analogicznych punktach. Stanowiło to podstawę do oceny wpływu kolejności stosowanych sekwencji radioterapii na przeżycie chorych i porównanie tego wpływu w obu grupach (RCHT i RT).

Kolejno obliczono dawki z teleradioterapii, brachyterapii śródjamowej oraz dawki łączne dla każdej z badanych grup chorych (RCHT i RT).

W teleradioterapii otrzymane przez chore dawki promieniowania obliczano w punkcie przecięcia się osi wiązek promieniowania, czterech w technice „box” i dwóch w technice dwóch pól przeciwległych (w tabeli 5 oznaczono jako „guz”). W części centralnej napromienianego obszaru miednicy (CTV) stosowano osłonę szerokości 4 cm, która rzutowała na obszar objęty wysoką dawką z brachyterapii. Analizą objęto średnie dawki w części centralnej napromienianego obszaru miednicy (w rzucie stosowanej osłony), odpowiadającemu guzowi szyjki macicy, oraz średnie dawki otrzymane przez chore na części obwodowe – przymacicza. Średnie dawki obliczone dla guza i przymacicza dla obu grup chorych przedstawiono w tabeli 5 na stronie 147.

Średnia dawka na guz (punkt referencyjny opisany wyżej), jaką otrzymało 207 chorych w grupie otrzymującej radioterapię (RT), wynosiła 37,3 Gy ($\pm 0,6$) i była wyższa w porównaniu z dawką 32,7 Gy ($\pm 0,7$), jaką otrzymały chore otrzymujące radiochemioterapię (RCHT). Różnica ta wynikała z wcześniejszego (niż w grupie RT) zastosowania osłony w części centralnej napromienianego obszaru u większości – 113 chorych z grupy RCHT – w związku z łączeniem brachyterapii w trakcie teleradioterapii.

Średnia dawka na przymacicza, jaką otrzymały chore, była wyższa w grupie RCHT (49,7 Gy, $\pm 0,2$). Wynikało to z przyjętego schematu leczenia tej grupy chorych. Planowana dawka całkowita na przymacicza wynosiła 50,0 Gy. Dla grupy RT planowana dawka całkowita na obszar przymacicza wynosiła 46,0 Gy.

Brachyterapię stosowano u wszystkich badanych w obu grupach chorych. Dla każdej z grup obliczono osobno liczbę podanych frakcji leczenia śródjamowego oraz średnie daw-

Tabela 4. Sekwencje stosowanych metod radioterapii w analizowanych grupach chorych. W nawiasach podano liczby chorych. Oznaczono: RCHT – radiochemioterapia, RT – wyłącznie radioterapia.

Sposób leczenia	Grupa chorych			
	RCHT (130)	%	RT (207)	%
	liczba chorych		liczba chorych	
Brachyterapia łącznie z teleradioterapią	113	86,9	42	20,3
Brachyterapia po zakończeniu teleradioterapii	17	13,1	165	79,5

Tabela 5. Średnie dawki z teleradioterapii wraz z odchyleniami standardowymi otrzymane przez badane grupy chorych.

Lokalizacja	Dawka średnia w grupach chorych [Gy]	
	RCHT (130)	RT (207)
Guz	32,7 (\pm 0,6)	37,3 (\pm 0,7)
Przymacicze	49,7 (\pm 0,2)	45,5 (\pm 0,3)

ki promieniowania w punktach referencyjnych.

Średnia liczba frakcji brachyterapii, jakie otrzymały chore z obu grup: RCHT i RT, była taka sama i wynosiła 1,9. Dwie frakcje brachyterapii w grupie RCHT otrzymało 115 chorych (88,5%). W grupie RT po dwie frakcje otrzymały 173 chore, co stanowiło 83,6% leczonych tą metodą. Pozostałe chore w obu grupach otrzymały po jednej lub po trzy frakcje brachyterapii.

Średnie dawki promieniowania w punktach referencyjnych dla obu grup chorych: RCHT i RT, przedstawiono w tabeli 6. Literami „A” i „B” oznaczono punkty odpowiadające guzowi nowotworowemu. Punkt „R” oznacza obszar odbytnicy najbardziej narażony na promieniowanie; podobny obszar dotyczący pęcherza moczowego oznaczono literą „P”.

Jak wynika z przedstawionych w tabeli 6 danych, chore otrzymujące radiochemioterapię otrzymały wyższe średnie

w trakcie brachyterapii w punkcie reprezentującym odbytnicę („R”), były w obu grupach zbliżone i wynosiły: 28,8 Gy (\pm 6,6) w grupie RCHT i 27,9 Gy (\pm 7,2) w grupie RT. Inaczej przedstawiały się porównywane wielkości dawek w punktach referencyjnych reprezentujących pęcherz moczowy („P”) dla obu grup chorych. W grupie RCHT średnie dawki obliczane w pęcherzu moczowym były wyższe niż u chorych z grupy RT i wynosiły odpowiednio: 30,5 Gy (\pm 7,5) i 28,3 Gy (\pm 0,8).

Wysokości zaabsorbowanych dawek promieniowania w narządach sąsiednich zależały od dawek otrzymanych w punktach „A” (na dawce w tym punkcie opiera się planowanie brachyterapii) oraz od odległości źródeł promieniowania do narządów krytycznych (odbytnica, pęcherz moczowy), reprezentowanych przez punkty referencyjne R i P.

Tabela 6. Dawki średnie z brachyterapii wraz z odchyleniami standardowymi otrzymane w badanych grupach chorych – RCHT i RT. Oznaczono punkty referencyjne: A – guz, B – przymacicze, R – odbytnica, P – pęcherz moczowy.

Punkty referencyjne	Średnie dawki w grupach chorych [Gy]	
	RCHT (130)	RT (207)
p. A	48,0 (\pm 1,1)	45,6 (\pm 1,1)
p. B	12,7 (\pm 0,3)	11,1 (\pm 0,3)
p. R	28,8 (\pm 0,7)	27,9 (\pm 0,7)
p. P	30,5 (\pm 0,7)	28,3 (\pm 0,8)

dawki promieniowania w referencyjnych punktach „A” (48,8 Gy, \pm 1,1) w porównaniu z grupą chorych leczonych wyłącznie radioterapią (45,8 Gy, \pm 1,1). Podobnie, średnie dawki w punktach referencyjnych „B” były wyższe w grupie RCHT (12,7 Gy, \pm 3,1), w porównaniu z chorymi z grupy RT (leczonymi wyłącznie radioterapią – 1,1 Gy, \pm 3,0).

Średnie dawki promieniowania, jakie otrzymały chore

Otrzymana przez chore sumaryczna średnia dawka fizyczna z leczenia śródjamowego (dawka średnia w punkcie „A”) oraz teleradioterapii (dawka na guz, po uwzględnieniu osłony) wyniosła w grupie RCHT 80,7 Gy (\pm 8,1) i była niższa w porównaniu z analogiczną średnią dawką, jaką otrzymały chore w grupie drugiej (RT), która wyniosła 83,1 Gy (\pm 10,2). Różnica ta wynika z wyższej dawki, jaką chore z grupy RT

otrzymały w trakcie teleradioterapii (tab. 6, str. 147). Podobnie jak w przypadku średniej dawki otrzymanej przez chore na guz z teleradioterapii, różnica sumarycznej średniej dawki centralnej wynikała z wcześniejszego niż w grupie RT za-

Zawarte w tabeli dane pokazują różnice pomiędzy czasami prowadzenia teleradioterapii w obu badanych grupach (RCHT i RT). Średni czas teleradioterapii w grupie RCHT był dłuższy niż w grupie RT o 2,8 dnia. Ponieważ dawki na przy-

Tabela 7. Średnie sumaryczne dawki fizyczne wraz z odchyleniami standardowymi otrzymane w trakcie pełnej radioterapii w dwóch grupach chorych – RCHT i RT.

Lokalizacja	Średnie dawki całkowite [Gy]	
	RCHT (130)	RT (207)
Guz (p. A)	80,7 (\pm 0,8)	83,1 (\pm 1,0)
Przymacicza (p. B)	62,6 (\pm 0,6)	57,1 (\pm 0,5)
Odbytnica (p. R)	61,5 (\pm 0,7)	65,2 (\pm 0,7)
Pęcherz moczowy (p. P)	63,2 (\pm 0,8)	65,6 (\pm 0,7)

stosowania rozstępu w części centralnej napromieniowanego obszaru u większości – 113 chorych grupy RCHT, w związku z kojarzeniem brachyterapii w trakcie teleradioterapii. Wartości średnich sumarycznych dawek na pola centralne i obwodowe przedstawiono w tabeli 7.

Podobnie obliczono średnie sumaryczne dawki fizyczne na przymacicza (punkt „B”). W grupie RCHT wynosiły one 62,6 Gy (\pm 0,6) i były wyższe niż dawki obliczone dla grupy RT – 57,1 Gy (\pm 0,5). Opisana różnica wynikała z zamierzonego podania wyższych dawek w trakcie teleradioterapii na przymacicza w grupie RCHT.

macicza (punkt „B”) z teleradioterapii dla chorych leczonych metodą RCHT były wyższe średnio o 4,0 Gy niż planowane dawki w grupie drugiej (RT), czas leczenia był dłuższy o dwa dni (co odpowiada dwóm frakcjom leczenia).

Średni całkowity czas leczenia znacznie się różnił w obu grupach i był zdecydowanie dłuższy u chorych leczonych tylko radioterapią. Wiązało się to z przyjętym schematem leczenia, w którym brachyterapia była przeprowadzana po zakończeniu teleradioterapii (u 96,2% chorych tej grupy). Nieplanowane przerwy, jakie wystąpiły w trakcie napromieniania chorych, zarówno w trakcie prowadze-

Tabela 8. Czas prowadzenia radioterapii wraz z odchyleniem standardowym w dwóch grupach chorych – RCHT i RT.

Rodzaj leczenia	Średni czas leczenia [dni]	
	RCHT (130)	RT (207)
Teleradioterapia	40,0 (\pm 4,7)	37,2 (\pm 11,2)
Pełna radioterapia (teleradioterapia, brachyterapia, przerwy)	53,7 (\pm 21,3)	68,4 (\pm 18,3)

Dawki promieniowania jonizującego otrzymane przez odbytnicę i pęcherz moczowy były reprezentowane przez dawki w punktach referencyjnych „R” (odbytnica) i „P” (pęcherz moczowy). Wyższe dawki zanotowano w odbytnicy u chorych w grupie RT (65,2 Gy \pm 0,7) niż w grupie RCHT (61,5 Gy \pm 0,7). Podobnie stwierdzono wyższe dawki otrzymane w pęcherzu moczowym w grupie RT (65,6 Gy \pm 0,7) niż dawki w grupie leczonej metodą radiochemioterapii (63,2 Gy \pm 0,8).

Kolejnymi badanymi czynnikami charakteryzującymi stosowane metody leczenia w obu badanych grupach były: czas trwania teleradioterapii i całkowity czas leczenia.

Całkowity czas leczenia napromienianiem składał się z czasu prowadzenia teleradioterapii, brachyterapii oraz przerw w leczeniu pomiędzy tele- i brachyterapią. W tabeli 8 porównano w obu badanych grupach czas prowadzenia teleradioterapii oraz całkowity czas całej radioterapii.

nia teleradioterapii, jak i brachyterapii, były spowodowane ostrym odczynem popromiennym, toksycznością hematologiczną ujawniającą się w trakcie leczenia, a także występującymi schorzeniami internistycznymi oraz rzadko zdarzającymi się sytuacjami wydłużenia czasu leczenia z winy chorych.

Wszystkie przedstawione powyżej dane stanowiły materiał do dalszych szczegółowych analiz porównawczych obu grup badanych.

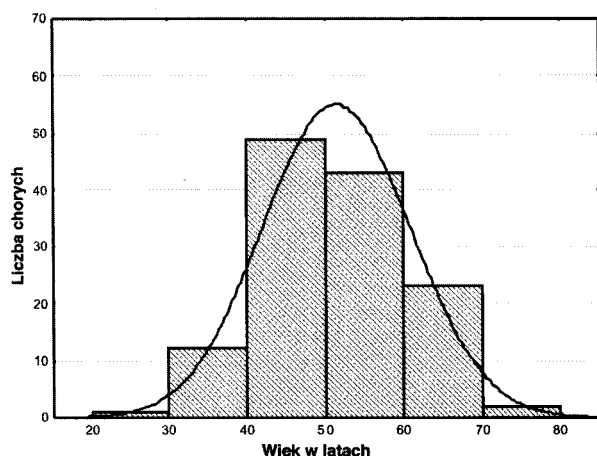
4.2. Charakterystyka badanych grup chorych

Badane grupy chorych scharakteryzowano za pomocą dwóch rodzajów czynników:

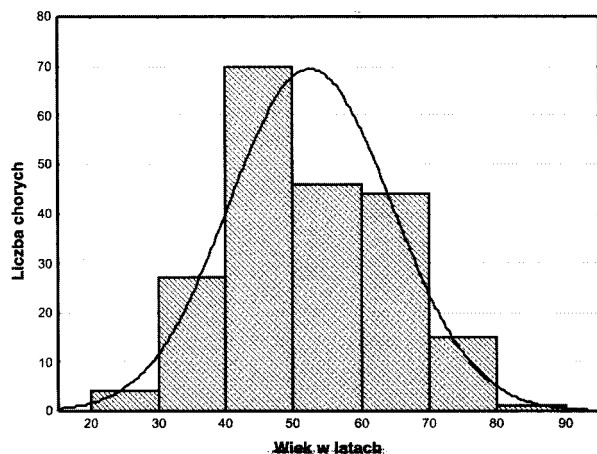
- 1/ populacyjnych: wiek chorych, wiek pierwszej i ostatniej miesiączki, liczba porodów i poronień,
- 2/ klinicznych: poziom hemoglobiny, stopień złośliwości

nowotworu, obecność nacieków nowotworowych w przymacicach oraz choroby towarzyszące.

W grupie 130 chorych leczonych radiochemioterapią (RCHT) najmłodsza chora miała 27 lat, najstarsza 74, średni wiek chorych wynosi 51,4 lat, mediana 51 lat, odchylenie standardowe SD = 9,4 lat. Rozkład wieku chorych w tej badanej grupie ilustruje *rycina 2*.



Rycina 2. Rozkład wieku w grupie 130 chorych leczonych metodą radiochemioterapii.



Rycina 3. Rozkład wieku w grupie 207 chorych otrzymujących wyłącznie radioterapię (RT).

W drugiej analizowanej grupie (RT), liczącej 207 chorych, średni wiek chorych wynosił 52,6 lat, najmłodsza chora miała 28 lat, a najstarsza 81. Wartość mediany wyniosła 52 lata, odchylenie standardowe SD = 11,9 lat. Na *rycinie 3* przedstawiono rozkład wieku w analizowanej grupie 207 chorych.

Wartości uzyskane z analizy wymienionych wyżej cech populacyjnych i klinicznych w porównywanych grupach chorych leczonych dwoma różnymi metodami

– radiochemioterapią (RCHT) i wyłącznie radioterapią (RT) przedstawia *tabela 9* na stronie 150.

Analiza wieku chorych wykazała, że w obu badanych grupach większość stanowiły kobiety powyżej 50. roku życia. W grupie 130 chorych leczonych metodą radiochemioterapii (RCHT) kobiety te stanowiły 52,3%, a w grupie otrzymującej tylko radioterapię (RT) – 51,2%.

Średni wiek występowania pierwszej miesiączki w obu grupach był zbliżony, wynosił 13,9 lat w grupie RCHT i 14,1 lat w grupie RT. W obu grupach najliczniejszą podgrupę stanowiły chore, u których pierwsza miesiączka wystąpiła w 14. i 15. roku życia (odpowiednio 43,9% i 43,9%). Badanie wieku ostatniej miesiączki wykazało, że w grupie RCHT u 56,9% chorych stwierdzono ostatnią miesiączkę w wieku 50 lat i poniżej, a w grupie RT odpowiednio u 43,0% chorych. Odsetki procentowe nadal miesiączkujących kobiet w momencie rozpoczęcia leczenia, wynosiły 32,3% w grupie RCHT i 38,2% w grupie RT.

Średnia liczba porodów w obu analizowanych grupach wyniosła 2,8. Najwięcej chorych rodziło 1 lub 2 razy (38,5% w grupie RCHT i 43,5% w grupie RT). O występowaniu poronień poinformowało 30 chorych (23,1%) z grupy RCHT i 62 chore (30,0%) z grupy RT.

Kolejnymi analizowanymi czynnikami umieszczonymi w *tabeli 9* były cechy o charakterze klinicznym. Stwierdzono występowanie chorób towarzyszących u chorych w obu leczonych grupach w odsetku 24,6% w grupie RCHT i 30,4% w grupie RT.

U wszystkich chorych w trakcie leczenia oznaczono poziom hemoglobiny. Prawidłowy jej poziom (11,0 g/100 ml) stwierdzono u 83 (63,8%) chorych w grupie RCHT i 159 (76,8%) w grupie RT. U pozostałych chorych stwierdzono różnego stopnia niedokrwistość.

W wyniku przeprowadzonych badań diagnostycznych stwierdzono obecność nacieków nowotworowych w przymacicach, sięgających do ścian miednicy. W grupie RCHT, nacieki w obu przymacicach stwierdzono u 39,2% chorych. W grupie leczonych wyłącznie radioterapią (RT) procent chorych z naciekami w przymacicach wynosił 65,2%.

Kolejną badaną i poddaną analizie cechą była dojrzałość nowotworu u wszystkich leczonych kobiet w obu grupach. W grupie leczonych metodą radiochemioterapii (RCHT) u 44,6% chorych rak charakteryzował się wysokim stopniem zróżnicowania (G1), u 36,2% średnim (G2), a u 19,2% niskim stopniem zróżnicowania (G3). W grupie otrzymującej wyłącznie radioterapię (RT), rak w stopniu G1 wystąpił u 52,2% chorych, w stopniu G2 u 28,5%, w stopniu G3 u 19,3% chorych.

4.3. Przebieg i tolerancja leczenia

Oceniono parametry charakteryzujące przebieg i tolerancję przeprowadzonego leczenia w obu grupach chorych otrzymujących radiochemioterapię (RCHT) i wyłącznie radioterapię (RT). W związku z metodami

przewodzonego leczenia w ocenie tolerancji RCHT i RT wyróżniono dwa zbiory parametrów, z których jeden dotyczył odczynów popromiennych w tzw. narządach krytycznych, drugi – oceny toksyczności hematologicznej

i narządowej związanej z prowadzoną terapią skojarzoną. Ponieważ w obu grupach chorych wystąpiły odczyny popromienne wczesne i późne oraz objawy niepożądane związane z włączeniem chemioterapii w skojarzeniu

Tabela 9. Porównanie cech populacyjnych i klinicznych w obu grupach chorych – RCHT i RT (brak danych o poziomie hemoglobiny u 11 chorych w grupie RT).

Cechy populacyjne i kliniczne	Grupa chorych			
	RCHT (130)		RT (207)	
	liczba chorych	%	liczba chorych	%
Wiek				
≤ 50 rok życia	62	47,7	101	48,8
> 50 rok życia	68	52,3	106	51,2
Wiek pierwszej miesiączki				
≤ 13 roku życia	54	41,5	73	35,3
14 i 15 rok życia	57	43,9	91	43,9
≥ 16 rok życia	19	14,6	43	20,8
Wiek ostatniej miesiączki				
≤ 50 rok życia	74	56,9	89	43,0
> 50 rok życia	14	10,8	39	18,8
miesiączkuje	42	32,3	79	38,2
Porody				
neródka	14	10,8	15	7,2
rodziła 1-2 razy	50	38,5	90	43,5
rodziła 3-4 razy	47	36,1	70	33,8
rodziła 5 i więcej razy	19	14,6	32	15,5
Poronienia				
nie było	100	76,9	145	70,0
były	30	23,1	62	30,0
Choroby towarzyszące				
tak	32	24,6	63	30,4
nie	98	75,4	144	69,6
Poziom HB status				
≥ 11,0 g/100ml	83	63,8	159	81,1
< 11,0 g/100 ml	47	36,2	37	18,9
Stopień dojrzałości raka				
G1	58	44,6	108	52,2
G2	47	36,2	59	28,5
G3	25	19,2	40	19,3
Nacieki do kości miednicy				
po 1 stronie	79	60,8	73	34,8
po 2 stronach	51	39,2	135	65,2

Tabela 10. Wczesne odczyny popromienne w odbytnicy i pęcherzu moczowym w obu grupach chorych (RCHT i RT) w zależności od stopnia nasilenia odczynów. W nawiasach podano liczebności grup.

Grupa chorych	Stopień odczynu											
	odbytnica						pęcherz moczowy					
	0		1		2		0		1		2	
	liczba chorych	%	liczba chorych	%	liczba chorych	%	liczba chorych	%	liczba chorych	%	liczba chorych	%
RCHT (130)	94	72,3	31	23,8	5	3,9	96	73,9	32	24,6	2	1,5
RT (207)	121	58,5	81	39,1	5	2,4	150	72,5	54	26,1	3	1,4

z radioterapią (dotyczyło to chorych z grupy RCHT), zastosowano powszechnie przyjęte skale oceny odczynów popromiennych oraz skale toksyczności układowej i narządowej.

4.3.1. Odczyny popromienne

Analiza odczynów popromiennych obejmowała odczyny wczesne (do 6 miesięcy od zakończenia leczenia) i późne (powyżej 6 miesięcy). Oceny odczynów popromiennych, zarówno wczesnych, jak i późnych, przeprowadzono dla jelit i pęcherza moczowego, czyli narządów najbardziej narażonych na otrzymanie wysokiej dawki promieniowania jonizującego.

Stwierdzono częstsze występowanie wczesnych odczynów w odbyticy w 1 stopniu nasilenia u chorych leczonych wyłącznie radioterapią (RT) w porównaniu z chorymi leczonymi metodą skojarzoną (RCHT). Częstość odczynów popromiennych w pęcherzu moczowym w obu grupach była podobna. W ocenie późnych odczynów popromiennych (powyżej 6 miesięcy od zakończenia leczenia) w grupie chorych leczonych radiochemioterapią czas obserwacji był krótszy aniżeli w grupie RT, stąd ocena może być niepełna. W tabelach 11 i 12 przedstawiono częstości występowania i nasilenie późnych odczynów popromiennych, jakie miały miejsce u chorych leczonych w obu badanych grupach.

Należy zauważyć, że liczba chorych, u których wystąpiły

Tabela 11. Późne odczyny popromienne w odbyticy w obu grupach chorych (RCHT i RT) w zależności od stopnia nasilenia odczynów. W nawiasach podano liczebności grup.

Grupa chorych	Stopień odczynu w odbyticy									
	0		1		2		3		4	
	liczba chorych	%	liczba chorych	%	liczba chorych	%	liczba chorych	%	liczba chorych	%
RCHT (128)	97	75,8	13	10,2	11	8,6	3	2,3	4	3,1
RT (204)	161	78,9	20	9,8	16	7,8	3	1,5	4	2,0

Wczesne odczyny popromienne stwierdzono zarówno u chorych leczonych metodą radiochemioterapii, jak i radioterapii i wystąpiły one już w trakcie leczenia. Wszystkie wczesne odczyny popromienne stwierdzone w obu grupach chorych wystąpiły wyłącznie w 1 i 2 stopniu nasilenia według klasyfikacji EORTC/RTOG (nie stwierdzono odczynów w stop-

późne odczyny popromienne, jest niższa niż liczba chorych z odczynami wczesnymi. Zwraca uwagę fakt występowania późnych odczynów popromiennych w 3 i 4 stopniu nasilenia w obu grupach badanych (czego nie stwierdzano we wczesnych odczynach popromiennych). Późne i ciężkie odczyny popromienne w odbyticy

Tabela 12. Późne odczyny popromienne w pęcherzu moczowym w obu grupach chorych (RCHT i RT) w zależności od stopnia odczynów. W nawiasach podano liczebności grup.

Grupa chorych	Stopień odczynu w pęcherzu moczowym									
	0		1		2		3		4	
	liczba chorych	%	liczba chorych	%	liczba chorych	%	liczba chorych	%	liczba chorych	%
RCHT (130)	120	92,3	8	6,2	2	1,5	-	-	-	-
RT (205)	183	88,4	11	5,3	9	4,3	1	0,5	1	0,5

niu 3 i 4). Należy dodać, że na 337 leczonych chorych u dwóch chorych wystąpił wczesny odczyn popromienny ze strony jelita cienkiego (po jednej chorej z grupy – RCHT i RT), w 1 stopniu nasilenia. Szczegółowy rozkład danych liczbowych i procentowych występowania wczesnych odczynów popromiennych w zależności od stopnia nasilenia dla obu grup chorych, przedstawiono w tabeli 10 na stronie 150.

cy (w 3 i 4 stopniu) stwierdzono u 7 chorych (5,4%) w grupie leczonej radiochemioterapią i u 7 chorych leczonych wyłącznie radioterapią, co stanowiło 3,4% leczonych w tej grupie. W grupie RCHT u czterech chorych stwierdzono perforację jelita grubego, u trzech w odbyticy, natomiast u jednej chorej w esicy. Powikłania te (4 stopień) wystąpiły u chorych w okresie od 8 do 18 miesięcy po zakończeniu

Tabela 13. Toksyczność w trakcie prowadzenia radiochemioterapii w grupie 130 chorych.

Badane parametry	Stopień toksyczności									
	0		1		2		3		4	
	liczba chorych	%	liczba chorych	%	liczba chorych	%	liczba chorych	%	liczba chorych	%
Hemoglobina	83	63,8	33	25,4	13	10,0	1	0,8	-	-
Leukocyty	41	31,5	25	19,2	55	42,3	9	6,9	-	-
Granulocyty	94	72,3	27	12,8	6	4,6	3	2,3	-	-
Płytki krwi	128	98,4	1	0,8	1	0,8	-	-	-	-
Kreatynina	128	98,4	2	1,6	-	-	-	-	-	-
Transaminazy	129	100,0	-	-	-	-	-	-	-	-
Nudności/ wymioty	32	24,6	45	34,6	28	21,6	25	19,2	-	-
Gorączka powyżej 38°C	126	96,9	4	3,1	-	-	-	-	-	-

leczenia i wymagały interwencji chirurgicznej. Wszystkie chore żyją bez objawów choroby nowotworowej.

Jak wynika z tabeli 12, późne odczyny popromienne w pęcherzu moczowym występujące powyżej 6 miesięcy od zakończenia leczenia stwierdzono u chorych leczonych metodą radiochemioterapii wyłącznie w stopniu 1 i 2 nasilenia (łącznie u dziesięciu chorych, co stanowiło 7,7% leczonych w tej grupie). W grupie otrzymującej wyłącznie radioterapię odczyny popromienne wystąpiły w stopniach nasilenia od 1 do 4. Zwraca uwagę fakt, że u dwóch chorych (1,0%) wystąpiły ciężkie powikłania, u jednej chorej w stopniu 3 i u jednej chorej w stopniu 4. Obie chore żyją i wymagały leczenia zachowawczego.

4.3.2. Działania niepożądane związane z chemioterapią

W celu oceny toksyczności chemioterapii porównano parametry hematologiczne i biochemiczne w obu grupach

chorych w trakcie prowadzonego leczenia. Dodatkowo oceniono występowanie nudności i wymiotów u badanych chorych.

W grupie 130 chorych leczonych metodą radiochemioterapii w odstępach cotygodniowych każdego dnia podania chemioterapii cisplatyną badano parametry hematologiczne i biochemiczne.

W trakcie prowadzonej radiochemioterapii zanotowano także występowanie takich objawów niepożądanych, jak nudności i wymioty oraz gorączka (powyżej 38°C). Analizę przedstawiono w tabeli 13.

U 45 chorych (35,2%) spośród 130 leczonych metodą radiochemioterapii wystąpiła niedokrwistość w czasie trwania leczenia, w tym u jednej chorej w stopniu 3 (0,8%). Leukopenię stwierdzono w tej grupie u większości chorych (68,5%), u dziewięciu chorych (6,9%) w 3 stopniu nasilenia. Obniżony poziom granulocytów miało 36 chorych, co stanowiło 27,7% leczonych

Tabela 14. Toksyczność w trakcie prowadzenia wyłącznie radioterapii u chorych w grupie RT.

Badane parametry	Stopień toksyczności									
	0		1		2		3		4	
	liczba chorych	%	liczba chorych	%	liczba chorych	%	liczba chorych	%	liczba chorych	%
Hemoglobina	159	81,1	27	13,8	8	4,1	1	0,5	1	0,5
Leukocyty	166	84,7	8	4,1	22	11,2	-	-	-	-
Granulocyty	196	100,0	-	-	-	-	-	-	-	-
Płytki krwi	196	100,0	-	-	-	-	-	-	-	-
Kreatynina	207	100,0	-	-	-	-	-	-	-	-
Transaminazy	207	100,0	-	-	-	-	-	-	-	-
Nudności/ wymioty	142	68,6	65	31,4	-	-	-	-	-	-

nych metodą skojarzoną (u trzech chorych wystąpiły objawy toksyczne w 3 stopniu nasilenia). Tylko u dwóch chorych wystąpiła trombocytopenia w 1 i 2 stopniu nasilenia. U wszystkich badanych chorych stwierdzono w trakcie leczenia prawidłowy poziom transaminazy alaminowej i asparaginowej. Poziom kreatyniny odbiegał od wartości prawidłowych u dwóch chorych i mieścił się w pierwszym stopniu przyjętej skali toksyczności. Nudności wystąpiły u 75,4% chorych, wymioty miała ponad połowa leczonych (56,2%). Gorączkę powyżej 38°C w trakcie leczenia zanotowano u czterech chorych, co stanowiło 3,1% leczonych. Zaburzenia jelitowe mogące mieć związek z chemioterapią nakładały się na odczyny wywołane w tych narządach przez promieniowanie jonizujące i mogły być oceniane tylko łącznie. Wcześniej przedstawiono te dane w tabeli 10 na stronie 150.

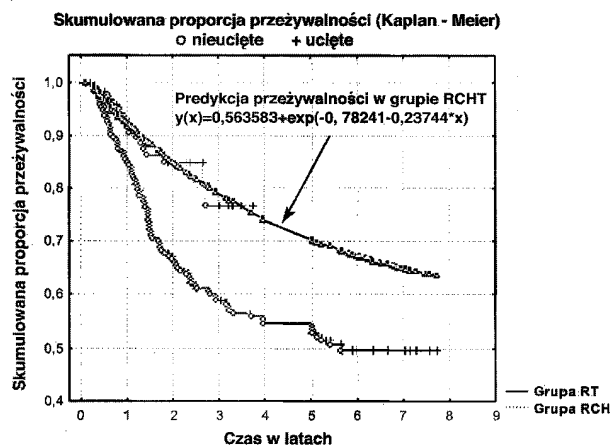
W tabeli 14 na stronie 152 przedstawiono wartości parametrów hematologicznych i biochemicznych, a także objawy niepożądane (nudności i wymioty) występujące w trakcie radioterapii w grupie 207 chorych leczonych RT.

Niedokrwistość ($Hb < 11,0$ g/100 ml) w tej grupie (RT) wystąpiła u 37 chorych (18,9%), w tym u dwóch chorych (1,0%) w stopniu 3 i 4 toksyczności. Leukopenię w trakcie radioterapii stwierdzono u 30 chorych (15,3%), w tym u 8 chorych w stopniu 1 i u 22 chorych w stopniu 2 toksyczności. Nie stwierdzono występowania granulocytopenii, trombocytopenii, a także podwyższonego poziomu kreatyniny w surowicy krwi. Także poziomy transaminaz: alaminowej i asparaginowej pozostawały w normie. Nudności wystąpiły u 31,4% chorych w trakcie radioterapii i ograniczone były do 1 stopnia nasilenia.

5. Wyniki

Realizując cele pracy, w pierwszej kolejności przedstawiono ocenę skuteczności leczenia chorych z zaawansowanym rakiem szyjki macicy (w stopniu IIIB) przy zastosowaniu radiochemioterapii. Skuteczność radiochemioterapii oceniono, porównując czasy przeżycia w obu grupach chorych leczonych dwoma różnymi metodami (RCHT i RT). Następnie porównano czynniki terapeutyczne, populacyjne i kliniczne w obu grupach chorych. Dalej przedstawiono analizę jedno- i wielowymiarową, określającą wpływ badanych czynników o charakterze prognostycznym na przeżycia chorych niezależnie w obu grupach badanych.

Porównano również tolerancję leczenia w obu grupach odmiennie leczonych chorych, a w grupie otrzymującej radiochemioterapię dodatkowo oceniono wpływ chemioterapii cisplatyną na przebieg i tolerancję leczenia. Następnie oszacowano w każdej z badanych grup chorych (RCHT i RT) czynniki ryzyka wystąpienia odczynów popromiennych (spośród badanych czynników).



Rycina 4. Przeżycia całkowite w grupie chorych leczonych metodą radioterapii (RT) i radiochemioterapii (RCHT) oraz prognoza przeżycia (predykcja) na podstawie wyznaczonej krzywej dla grupy RCHT.

5.1. Czas przeżycia oraz niepowodzenia leczenia

Jednym z głównych zadań pracy była ocena skuteczności radiochemioterapii (RCHT) u chorych z zaawansowanym rakiem szyjki macicy. Dla realizacji tego celu porównano wyniki leczenia w obu grupach chorych: otrzymujących radiochemioterapię (RCHT) i wyłącznie radioterapię (RT). Skuteczność leczenia skojarzonego (RCHT) oceniono na podstawie porównania krzywych przeżycia, oszacowanych metodą Kaplana-Meiera dla chorych otrzymujących radiochemioterapię (RCHT) i radioterapię (RT). Na rycinie 4 na stronie przedstawiono nałożone na siebie krzywe przeżycia dla obu metod leczenia (RCHT i RT). Jak widać, cały przebieg krzywej przeżycia, odpowiadającej leczeniu metodą radiochemioterapii (RCHT), leży powyżej krzywej odpowiadającej leczeniu wyłącznie metodą radioterapii (RT).

Dla porównania obu krzywych posłużono się specjalnie dobranymi do rozwiązania tego typu problemu testami: Wilcozona w modyfikacji według Gehana, Peto&Peto i testem log-rank. Wyniki porównania pozwalają jednoznacznie stwierdzić, iż metoda radiochemioterapii (RCHT) daje istotnie dłuższe czasy przeżycia niż metoda wyłącznie radioterapii (RT). Oszacowane wartości prawdopodobieństwa (odpowiednio dla wyżej wymienionych testów wynoszą $p = 0,00160$; $0,00211$ oraz $0,00299$) i wskazują na istotną statystycznie różnicę w czasach przeżycia przy leczeniu badanymi dwoma metodami (RCHT i RT), gdyż są w każdym przypadku niższe od przyjętego poziomu istotności $\alpha = 0,05$.

Przedstawione na rycinie 4 przebiegi krzywych przeżycia wskazują na różną długość prowadzonego czasu obserwacji w obu grupach badanych. Chore leczone metodą radiochemioterapii (RCHT) były włączone do prospektywnego badania klinicznego w okresie od czerwca 1999 roku do marca 2002 roku, natomiast do grupy drugiej zaliczono chore poddane radioterapii (RT) w latach 1995-1997, stąd różnica w długości obu krzywych. Błędem byłoby ogranicze-

nie badania do wspólnego okresu dla obu metod, gdyż traci się w ten sposób bezpowrotnie niezwykle cenną informację o rozkładzie dalszego przeżycia chorych w zależności od zastosowanej metody leczenia. Z tego powodu posłużono się techniką estymacji nieliniowej i na podstawie uzyskanych wyników dokonano predykcji czasu przeżycia dla chorych leczonych metodą skojarzoną (radiochemioterapią). Na podstawie modelu o postaci $y = 0,563583 + \exp(-0,78241 - 0,23744x)$, który tłumaczy ponad 93% zmienności skumulowanej proporcji przeżycia (przez co można go uznać za model wysokiej jakości), dokonano ostrożnej ekstrapolacji, oceniając przybliżony rozkład krzywej przeżycia w metodzie radiochemioterapii w kolejnych latach. Ostateczny wynik porównania obu wykresów przeżycia zamieszczono także na *rycinie 4* na stronie 153.

Analizując krzywą przeżycia w grupie chorych leczonych wyłącznie metodą radioterapii, można stwierdzić, że 25% chorych umiera po około półtora roku, zaś 50% po około pięciu latach. Można zauważyć, że początkowe silnie nachylona krzywa przeżycia (do około 1,6 roku) ule-

Tabela 15. 5-letnie przeżycia całkowite w obu grupach badanych chorych (RCHT i RT). W nawiasach podano liczebność grup.

Grupy chorych	Odsetek 5-letnich przeżyć	
	liczba chorych	%
RCHT (130)	91	70,0
RT (207)	103	49,8

ga następnie spłaszczeniu, co można w tym przypadku tłumaczyć, że jeśli chora przeżyła 1,6 lat po zakończeniu leczenia, to jej szansa na przeżycie jest większa, czyli innymi słowami, pierwsze półtora roku po zakończeniu terapii (w grupie RT) stanowi dla tych chorych okres krytyczny.

Porównując dwie krzywe przeżycia (*ryc. 4*, str. 153): krzywą predykcijną odpowiadającą prawdopodobieństwu przeżycia w grupie chorych leczonych metodą radiochemioterapii (RCHT) z krzywą przeżycia dla chorych z grupy RT (radioterapii), stwierdzono poprawę pięcioletniego przeżycia w grupie RCHT o 20,2% w stosunku do przeżycia w drugiej grupie badanych (RT).

W ocenie skuteczności leczenia i porównania pomiędzy stosowanymi metodami leczenia coraz częściej stosuje się metodę Kaplana-Meiera, będącą oszacowaniem funkcji przeżycia bezpośrednio na podstawie ciągłych czasów przeżycia bez jakiegokolwiek arbitralnej tabelaryzacji. W następstwie zastosowania powyższej metody obliczono 5-letnie przeżycie dla obu badanych grup chorych. Uzyskane wyniki przedstawiono w *tabeli 14* na stronie 152. Wynika z nich, że 5-letnie prognozowane przeżycie w grupie leczonej radiochemioterapią (RCHT) wynosiło 70% (91 chorych) i było znacząco wyższe aniżeli w gru-

pie leczonej radioterapią (RT), w której 5 lat przeżyły 103 chore, co stanowiło 49,8% ogółu leczonych.

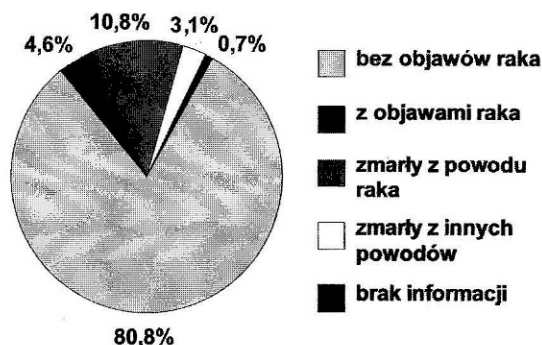
Kolejnym etapem pracy, mającym na celu ocenę wyników leczenia, była analiza losów chorych i przyczyn niepowodzeń w obu badanych grupach chorych. Wyniki tych analiz przedstawiono kolejno dla grupy leczonych metodą radiochemioterapii i radioterapii. Dla pełniejszej oceny skuteczności radiochemioterapii (RCHT) u chorych z rakiem płaskonabłonkowym szyjki macicy w stopniu zaawansowania klinicznego IIIB, zbadano losy 130 chorych le-

Tabela 16. Losy 130 chorych z rakiem szyjki macicy leczonych metodą radiochemioterapii.

Losy chorych	Liczba chorych	%
Przeżyły bez objawów raka szyjki macicy (RSZM)	105	80,8
Przeżyły z objawami raka	6	4,6
Zmarły z powodu RSZM	14	10,8
Zmarły z innych powodów	4	3,1
Brak danych	1	0,7

czonych tą metodą. Wyniki analizy przedstawiono w *tabeli 15* i na *rycinie 5*.

Spośród 130 chorych leczonych RCHT w okresie trwania badania żyje 111 chorych, co stanowi 85,4% ogółu badanych w tej grupie. Bez objawów choroby żyje 105 chorych (80,8%), natomiast u 6 chorych (4,6%) stwierdzono utrzymujące się objawy choroby nowotworowej (brak pełnej skuteczności leczenia) lub wznowę choroby. W obserwowanym okresie zmarło 18 chorych. W tej liczbie zgonów z powodu raka szyjki macicy zmarło 14 chorych (10,8%), a z innych przyczyn dalsze 4 chore (3,1%). Spośród 4 chorych zmarłych z innych niż rak szyjki macicy przyczyn u jednej chorej zgon nastąpił z powodu powikłań pooperacyjnych, a przyczyną zgonu jednej była niewydolność krążenia. U dwóch pozostałych chorych nie udało się ustalić przyczyny zgonu, jednakże przeprowadzone badania diagnostyczne nie wykazały u żadnej z analizowanych 4 chorych występowania choroby nowotwo-



Rycina 5. Losy 130 otrzymujących radiochemioterapię.

Tabela 17. Przyczyny niepowodzenia leczenia w grupie 130 chorych otrzymujących radiochemioterapię (RCHT).

Przyczyny niepowodzeń leczenia	Liczba chorych	%
Niewyleczenie lub wznowa w miednicy	10	50,0
Przerzuty i niewyleczenie lub wznowa w miednicy	7	35,0
Przerzuty odległe	3	15,0
Razem	20	100,0

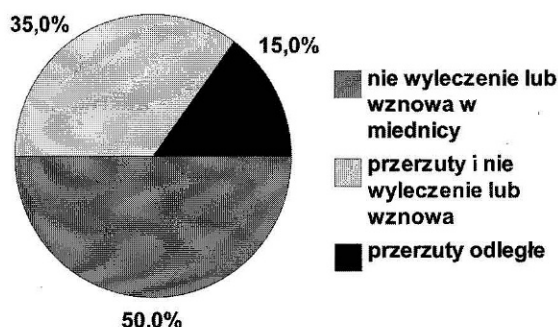
rowej. O jednej chorej nie uzyskano informacji do momentu zakończenia opracowania.

Po analizie losów chorych w tej grupie (RCHT) oceniono przyczyny niepowodzeń radiochemioterapii. Zostały one podzielone na trzy grupy:

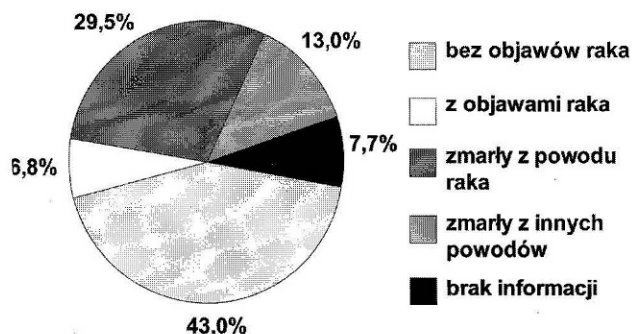
- 1) niewyleczenie lub wznowa w miednicy,
- 2) przerzuty i niewyleczenie lub wznowa w miednicy oraz
- 3) przerzuty odległe. Niepowodzenie w leczeniu radiochemioterapią stwierdzono u 20 chorych (15%). W tej liczbie zmarło z powodu raka szyjki macicy 14 chorych, co

u 3 chorych (15,0%). Przerzuty odległe wystąpiły u 10 chorych (50,0%). Najczęściej, bo u 5 chorych, stwierdzono je w płucach. U 2 chorych przerzuty wystąpiły w kościach, u dalszych 2 chorych w węzłach chłonnych (w węzłach nadobojczykowych – 1 chora, w węzłach biodrowych i przyaortalnych – 1 chora). U jednej chorej stwierdzono przerzuty raka w wątrobie i węzłach chłonnych nadobojczykowych.

Analogicznie do grupy RCHT przedstawiono losy chorych otrzymujących wyłącznie radioterapię (RT). Wyniki



Rycina 6. Przyczyny niepowodzenia leczenia w grupie 130 chorych leczonych metodą radiochemioterapii (RCHT).



Rycina 7. Losy 130 otrzymujących wyłącznie radioterapię.

stanowiło 10,8% leczonych. Szczegółowy rozkład przyczyn niepowodzenia leczenia w tej grupie, przedstawiono w tabeli 16 na stronie 154 i na rycinie 6.

Najczęstszą przyczyną niepowodzenia radiochemioterapii było niewyleczenie lub wznowa procesu nowotworowego w miednicy, co zaobserwowano u 50% chorych. Przerzuty odległe, współistniejące ze wznową lub z niewyleczeniem, były przyczyną śmierci 7 chorych (35,0%), natomiast same przerzuty raka szyjki macicy wystąpiły

analizy przedstawiono w tabeli 17 i na rycinie 7.

Spośród 207 chorych otrzymujących radioterapię 89 chorych przeżyło okres 5 lat bez objawów raka szyjki macicy, co stanowi 43,0% leczonych. Z objawami nowotworu przeżyło 14 chorych (6,8%), co pozwoliło zanotować w tej grupie 49,8% przeżycie całkowite. Z powodu raka zmarło 61 chorych (29,5%), a z innych przyczyn – 27 chorych (13,0%). Nie uzyskano informacji o losie 16 chorych, co stanowiło 7,7% spośród 207 ogółu leczonych w grupie RT. Następnie do-

Tabela 18. Losy 207 chorych otrzymujących wyłącznie radioterapię (RT).

Losy chorych	Liczba chorych	%
Przeżyły 5 lat bez objawów RSZM	89	43,0
Przeżyły 5 lat z objawami raka	14	6,8
Zmarły w trakcie 5-letniej obserwacji z powodu RSZM	61	29,5
Zmarły w trakcie 5-letniej obserwacji z innych przyczyn	27	13,0
Brak informacji	16	7,7

Tabela 19. Przyczyny niepowodzeń w grupie 207 chorych otrzymujących wyłącznie radioterapię (RT).

Przyczyny niepowodzeń leczenia	Liczba chorych	%
Niewyleczenie lub wznowa w miednicy	54	72,0
Przerzuty i niewyleczenie lub wznowa w miednicy	10	13,3
Przerzuty odległe	11	14,7
Razem	75	100

konano analizy przyczyn niepowodzeń leczenia w tej grupie chorych leczonych radioterapią. Wyniki analizy przedstawiono w tabeli 18 na stronie 155 i na rycinie 8.



Rycina 8. Przyczyny niepowodzeń w grupie 207 chorych leczonych metodą radioterapii (RT)..

Najczęstszą przyczyną niepowodzeń w grupie 207 chorych leczonych radioterapią było nie wyleczenie lub wznowa nowotworu w miednicy. Sytuacja taka miała miejsce u 54 chorych (72,0%). Przerzuty odległe jako samodzielna przyczyna niepowodzenia wystąpiły u 11 chorych (14,7%). Przerzuty odległe analizowane łącznie z niewyleczeniem lub wznową stwierdzono u 10 chorych (13,3%). Łącznie przerzuty odległe stwierdzono u 21 chorych (28% niepowodzeń), najczęściej do kości – u 7 chorych oraz do płuc lub węzłów chłonnych – u 6 chorych w każdej grupie. Przerzuty do sutka stwierdzono u jednej chorej, a u jednej rozsiew drobno guzkowy do jamy brzusznej.

5.2. Czynniki terapeutyczne, populacyjne i kliniczne

W obu badanych grupach chorych, zarówno leczonych metodą radiochemioterapii, jak i wyłącznie radioterapią, analizowano szereg czynników charakteryzujących chore pod względem terapeutycznym, populacyjnym i klinicznym. Następnie w celu porównania obu grup chorych dokonano analizy porównawczej w wyżej wymienionym zakresie.

5.2.1. Analiza porównawcza czynników terapeutycznych pomiędzy chorymi leczonymi: metodą radiochemioterapii (RCHT) i wyłącznie radioterapią (RT)

W obu grupach badanych RCHT i RT chore leczone były radykalną radioterapią. W celu porównania przebiegu leczenia promieniami jonizującymi dokonano analizy czynników terapeutycznych charakteryzujących radioterapię. Porównano: sekwencje leczenia, dawki promieniowania jonizującego otrzymane przez chore oraz całkowite czasy prowadzenia radioterapii. Wszystkie analizy porównawcze przeprowadzono zgodnie z opisaną w metodyce pracy procedurą badań statystycznych.

Porównanie sekwencji zastosowanych metod radiochemioterapii (teleradioterapia i brachyterapia) przedstawiono w tabeli 19 dla obu badanych grup. Łączenie teleradioterapii i brachyterapii w obu grupach wykazuje pewne różnice dotyczące głównie momentu zapoczątkowania brachyterapii w procesie leczenia promieniami. Te różnice zostały potwierdzone statystycznie na poziomie istotności ($p=0,000$). Wynikało to stąd, że w grupie leczonych RCHT najczęściej stosowano (u 78,9% chorych) naprzemiennie

Tabela 20. Porównanie sekwencji metod radioterapii w analizowanych grupach.

Grupa chorych Sekwencja leczenia	Grupa chorych				Znamienność statystyczna p
	RCHT (130)		RT (207)		
	liczba chorych	%	liczba chorych	%	
Brachyterapia naprzemiennie z teleradioterapią	113	86,9	42	20,3	0,000
Brachyterapia po zakończeniu teleradioterapii	17	13,1	165	79,7	0,000

Tabela 21. Porównanie średnich dawek z teleradioterapii otrzymywanych przez chore z grupy leczonej metodą radiochemioterapii (RCHT) i wyłącznie radioterapii (RT).

Punkt określenia dawki	Dawka średnia [Gy] w grupach chorych		
	RCHT (130)	RT (207)	Znamienność statystyczna p
Guz (p. A)	32,7 (\pm 0,6)	37,3 (\pm 0,7)	0,000
Przymacicze (p. B)	49,7 (\pm 0,2)	45,5 (\pm 0,3)	0,000

ne łączenia tych dwóch metod radioterapii. W grupie otrzymujących tylko radioterapię (RT) u 79,2% chorych rozpoczynano brachyterapię dopiero po zakończeniu teleradioterapii.

W następnej kolejności porównywano średnie dawki promieniowania jonizującego w teleradioterapii otrzymane przez chore w obu grupach badanych. Wartości średnich dawek różniły się w obu badanych grupach istotnie statystycznie ($p = 0,000$). Średnie dawki na guz- punkt „A” (w części centralnej napromienionego obszaru miednicy) były wyższe u chorych leczonych wyłącznie radioterapią (RT) i wynosiły 37,3 Gy (\pm 0,7), w porównaniu z chorymi leczonymi metodą radiochemioterapii (RCHT), które wynosiły 32,7 Gy (\pm 0,6).

Inaczej przedstawia się wielkość dawek otrzymanych przez chore podczas napromieniania przymacicza. Wyższe średnie dawki w przymaciczach, czyli 49,7 Gy (\pm 0,2), otrzymywały chore leczone RCHT. Chore leczone metodą

„B” (przymacicza), jakie otrzymały chore leczone metodą radiochemioterapii (RCHT), były wyższe w porównaniu z dawkami otrzymanymi przez chore otrzymujące wyłącznie radioterapię- RT (12,7 Gy \pm 0,3 – RCHT; 11,1 Gy \pm 0,3 – RT). Różnica pomiędzy analizowanymi dawkami wyniosła 1,6 Gy i była znamienna statystycznie na poziomie istotności ($p=0,000$). Wyniki porównania przedstawiono w tabeli 21.

Dawki promieniowania, jakie otrzymały tzw. narządy krytyczne: odbytnica i pęcherz moczowy w trakcie brachyterapii zostały określone w punktach referencyjnych R (odbytnica), P (pęcherz moczowy), czyli w miejscach tych narządów potencjalnie najbardziej narażonych na otrzymanie wysokiej dawki w trakcie napromieniania. Analiza pokazała, że dawki w pęcherzu moczowym (w punkcie P) były wyższe u chorych leczonych RCHT i wynosiły średnio 30,5 Gy (\pm 0,7) niż w grupie RT, u której średnia dawka w punkcie P wynosiła 28,3 Gy (\pm 0,8). Różnice są istotne statystycznie ($p=0,015$). Dawki w odbytnicy, jakie otrzymały chore w obu grupach,

Tabela 22. Porównanie średnich dawek z brachyterapii w punktach referencyjnych w analizowanych grupach chorych. Oznaczenia: A – guz, B – przymacicza, R – odbytnica, P – pęcherz moczowy.

Punkty referencyjne	Średnie dawki w punktach referencyjnych w grupach chorych [Gy]		
	RCHT (130)	RT (207)	Znamienność statystyczna p
A	48,0 (\pm 1,1)	45,6 (\pm 1,1)	0,076
B	12,7 (\pm 0,3)	11,1 (\pm 0,3)	0,000
R	28,8 (\pm 0,7)	27,9 (\pm 0,7)	0,237
P	30,5 (\pm 0,7)	28,3 (\pm 0,8)	0,015

RT otrzymały na przymacicza średnią dawkę wynoszącą 45,5 Gy (\pm 0,3). Porównanie otrzymanych dawek przedstawiono w tabeli 20 na stronie 156.

Wysokość średnich dawek w punkcie „A” (guz) ma istotne znaczenie w planowaniu leczenia promieniami jonizującymi, szczególnie w brachyterapii. Z analizy porównawczej wielkości dawek otrzymanych w punkcie „A” w obu grupach badanych wynika, że nie różniły się one w sposób istotny, bowiem w wyniku przeprowadzonego testu statystycznego otrzymano wartość $p=0,076$. Należy podkreślić, że chore leczone RCHT otrzymały średnie dawki w punkcie „A” wyższe o 2,4 Gy aniżeli chore leczone RT. Podobnie, dawki w punkcie

były podobne (28,8 Gy \pm 0,7 – RCHT; 27,9 Gy \pm 0,7 – RT) i nie różniły się statystycznie pomiędzy sobą ($p=0,237$).

Radioterapia radykalna raka szyjki macicy składała się z teleradioterapii i brachyterapii. Otrzymane przez chore dawki promieniowania są sumą dawek pochodzących z tych dwóch metod leczenia. Dawki całkowite, będące wynikiem dodania wartości dawek z teleradioterapii i brachyterapii LDR w tych samych punktach, przedstawiono w tabeli 22.

Analiza porównawcza dawek otrzymanych na guz (punkt „A”) przez chore z obu grup badanych (RCHT i RT) wykazuje, że różnią się one istotnie statystycznie pomiędzy

Tabela 23. Porównanie średnich dawek całkowitych otrzymanych przez chore w trakcie pełnej radioterapii.

Punkty referencyjne	Średnie sumaryczne dawki fizyczne [Gy]		Znamienność statystyczna p
	w grupach chorych		
	RCHT (130)	RT (207)	
A (guz)	80,7 (± 0,8)	83,1 (± 1,0)	0,025
B (przymacicza)	62,6 (± 0,6)	57,1 (± 0,5)	0,000
R (odbytnica)	61,5 (± 0,7)	65,2 (± 0,7)	0,000
P (pęcherz moczowy)	63,2 (± 0,8)	65,6 (± 0,7)	0,000

Tabela 24. Porównanie czasu trwania radioterapii w analizowanych grupach chorych.

Sposób leczenia	Średni czas leczenia [dni] w grupach chorych		Znamienność statystyczna p
	RCHT (130)	RT (207)	
Teleradioterapia	40,0 (\pm 4,7)	37,2 (\pm 11,2)	0,006
Pełna radioterapia (teleradioterapia, brachyterapii, przerwy)	53,7 (\pm 21,3)	68,4 (\pm 18,3)	0,000

sobą ($p=0,025$); wyższe dawki otrzymały chore leczone wyłącznie radioterapią 83,1 Gy (\pm 1,0), dawki otrzymane przez chore leczone metodą radiochemioterapii wynosiły 80,7 Gy (\pm 0,6). Podobnie, wykazano znamiennej różnicę w zakresie dawek na przymacicza – punkt „B” ($p=0,000$). Porównując dawki otrzymane przez chore na przymacicza, wykazano, że dawki otrzymane przez chore leczone RCHT wynosiły średnio 62,6 Gy (\pm 0,6) i były wyższe od odpowiednich dawek w grupie RT, które wynosiły 57,1 Gy (\pm 0,5). W tabeli 22 przedstawiono całkowite dawki otrzymane przez wszystkie chore z podziałem na grupy RCHT i RT, w punktach referencyjnych odbytnicy (R) i w pęcherzu moczowym (P). Wyższe dawki w odbytnicy otrzymały chore z grupy RT (65,2 Gy \pm 0,7) w porównaniu z chorymi z grupy RCHT, które otrzymały dawkę 61,5 Gy \pm 0,7). Różnice wysokości otrzymanych dawek były istotne statystycznie ($p=0,000$). Dawki otrzymane przez chore w pęcherzu moczowym (punkt P) były wyższe w grupie RCHT i średnio wynosiły 65,6 Gy \pm 0,7. W grupie drugiej (RT) wysokość dawek w analogicznym punkcie była niższa (63,2 Gy \pm 0,8), a różnice pomiędzy dawkami były istotne statystycznie ($p=0,000$).

Następnym istotnym elementem w ocenie procesu leczenia było porównanie czasu trwania teleradioterapii w obu grupach badanych. Analizę porównawczą przedstawiono w tabeli 24.

Czas trwania teleradioterapii różnił się w obu grupach znamiennej statystycznie ($p=0,006$) i był dłuższy u chorych leczonych RCHT, co wynikało z planowanej wyższej dawki promieniowania na przymacicza. Całkowity czas radioterapii w grupie RT wynosił 68,4 dni (\pm 8,3) i był dłuższy niż całkowity czas radioterapii u chorych leczonych metodą radiochemioterapii, który wynosił 53,7 (\pm 21,3). Różnica

pomiędzy badanymi czasami leczenia była istotna statystycznie ($p=0,000$).

5.2.2. Analiza porównawcza czynników populacyjnych i klinicznych w badanych grupach chorych (RCHT i RT)

W poszukiwaniu czynników, które mogą istotnie wpływać na proces leczenia, zbadano wpływ czynników populacyjnych i klinicznych na wyniki leczenia. Na wstępie dokonano analizy porównawczej czynników w obu badanych grupach (RCHT i RT) w zakresie objętym i przedstawionym w tabeli 9 w rozdziale Materiał (str. 150).

Dla każdego z przedstawionych czynników populacyjnych i klinicznych obliczono różnice pomiędzy badanymi grupami w poszukiwaniu istotnych statystycznie różnic na poziomie 95% przedziału ufności. Wyniki porównania przedstawiono w tabeli 25 na stronie 159.

Występowanie różnic pomiędzy obiema badanymi grupami na poziomie istotności znamiennej statystycznie ($p < 0,05$) wykazano w zakresie takich cech, jak: wiek ostatniej miesiączki, poziom hemoglobiny we krwi (oznaczony w trakcie prowadzonego leczenia) oraz obecność nacieków nowotworowych w przymaciczach. Analiza porównawcza cechy określającej wiek ostatniej miesiączki wykazała, że u największej liczby chorych w obu grupach wiek, w którym wystąpiła ostatnia miesiączka, był mniejszy lub równy 50 lat, z wyraźną zaznaczoną różnicą dotyczącą liczebności chorych w obu grupach ($p=0,013$). Większy odsetek chorych w tym przedziale wieku zanotowano w grupie RCHT. Różnica w liczbie kobiet w obu grupach (RCHT i RT), u których wynosił powyżej 50. roku życia, miała graniczny poziom istotności ($p=0,051$).

Tabela 25. Porównanie cech populacyjnych i klinicznych w obu grupach chorych

Cechy populacyjne i kliniczne	Grupa chorych				Znamienność statystyczna p	95% przedziału ufności dla różnicy proporcji
	RCHT (130)		RT (207)			
	liczba chorych	%	liczba chorych	%		
Wiek						
≤ 50 rok życia	62	47,7	101	48,8	0,849	-0,098, +0,120
> 50 rok życia	68	52,3	106	51,2		
Wiek wystąpienia pierwszej miesiączki						
≤ 13 roku życia	54	41,5	73	35,3	0,249	-0,170, +0,044
14 i 15 rok życia	57	43,9	91	43,9	0,845	-0,098, +0,118
≥ 16 rok życia	19	14,6	43	20,8	0,160	-0,026, +0,142
Wiek wystąpienia ostatniej miesiączki						
≤ 50 rok życia	74	56,9	89	43,0	0,013	-0,246, -0,030
> 50 rok życia	14	10,8	39	18,8	0,051	-0,005, +0,155
miesiączkuje	42	32,3	79	38,2		-0,409, -0,246
Porody						
nieródka	14	10,8	15	7,2	0,276	-0,107, +0,026
rodziła 1-2 razy	50	38,5	90	43,5		
rodziła 3-4 razy	47	36,1	70	33,8		
rodziła 5 i więcej razy	19	14,6	32	15,5	0,842	-0,076, +0,084
Poronienia						
nie było	100	76,9	145	70,0	0,174	-0,162, +0,030
były	30	23,1	62	30,0	0,174	-0,030, +1,162
Choroby towarzyszące						
tak	32	24,6	63	30,4	0,251	-0,042, +0,153
nie	98	75,4	144	69,6	0,251	-0,153, +0,042
Poziom HB status						
≥ 11,0 g/100 ml	83	63,8	159	81,1	0,010	-0,030, +0,232
< 11,0 g/100 ml	47	36,2	48	18,9	0,010	-0,232, -0,030
Stopień złośliwości raka						
G1	58	44,6	108	52,2	0,180	-0,183, -0,034
G2	47	36,2	59	28,5	0,144	-0,025, -0,181
G3	25	19,2	40	19,3	0,988	-0,086, -0,090
Nacieki do kości miednicy						
po 1 stronie	79	60,8	73	34,8	0,000	-0,364, -0,151
po 2 stronach	51	39,2	135	65,2	0,000	-0,151, -0,364

Następną cechą, dla której wykazano różnicę istotną statystycznie, był poziom hemoglobiny we krwi, oznaczany w trakcie leczenia. W grupie leczonej radiochemioterapią (RCHT) stwierdzono niedokrwistość u 36,2% chorych, w porównaniu do 23,2% w grupie leczonej wyłącznie radioterapią (RT). Różnica ta jest istotna statystycznie ($p=0,010$). Liczba chorych z niedokrwistością w grupie RCHT wzrosła wraz z liczbą podanych kursów chemioterapii. Nie zaobserwowano narastania niedokrwistości u chorych leczonych wyłącznie radioterapią (RT).

Wśród cech różnicujących obie badane grupy na poziomie wymaganej istotności w badaniach klinicznych ($p < 0,05$), zanotowano także ocenianą rozległość nacieków nowotworowych w przymaciczach (po jednej lub obu stronach miednicy).

W grupie RT stwierdzono zdecydowanie wyższy odsetek chorych (135 chorych – 65,2%) z naciekami w przymaciczach dochodzącymi po obu stronach do ścian miednicy, w porównaniu do grupy RCHT, gdzie obustronne nacieki do ścian miednicy stwierdzono tylko u 51 chorych (39,2%). Różnice były znamienne statystycznie ($p=0,000$).

W zakresie pozostałych badanych cech populacyjnych, takich jak: wiek chorych, wiek pierwszej miesiączki, liczba porodów i poronień, nie wykazano różnic na poziomie znamiennej istotności statystycznej ($p > 0,05$).

Poza wymienionymi wyżej czynnikami populacyjnymi analizą objęto również czynniki o charakterze klinicznym, z których zasięg nacieków nowotworowych w przymaciczach omówiono wyżej. Dla pozostałych czynników

klinicznych przeprowadzono także analizę porównawczą takich cech, jak: współistnienie innych chorób oraz stopień zróżnicowania nowotworów (G1-3).

W zakresie częstości współistnienia innych chorób w obu badanych grupach nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic ($p=0,251$) pomiędzy obu analizowanymi grupami chorych względem tej cechy.

Analiza porównawcza w zakresie stopnia zróżnicowania raka płaskonabłonkowego u chorych z obu badanych grup nie wykazała istotnych statystycznych różnic pod względem częstości występowania nowotworów w stopniu G1-3 ($p > 0,05$).

5.3. Czynniki prognostyczne

Kolejnym etapem pracy była ocena wpływu badanych czynników populacyjnych, klinicznych i terapeutycznych na przeżycie chorych. Analizę taką przeprowadzono dla obu grup chorych, badając te czynniki, które mogły mieć istotny wpływ na przeżycie w badanych grupach chorych: leczonych metodą radiochemioterapii lub wyłącznie radioterapii. Spośród cech populacyjnych analizą objęto wiek chorych, a cechy kliniczne były reprezentowane przez następujące czynniki: poziom hemoglobiny u chorych w trakcie prowadzonego leczenia, zasięg nacieków nowotworowych w przymaciczach oraz stopień złośliwości nowotworu.

Wobec stwierdzenia istotnych różnic w zakresie niektórych analizowanych czynników terapeutycznych w obu grupach, ważnym było określenie, czy któryś z nich samodzielnie lub w łączności z innymi, miał istotny wpływ na przeżycie chorych w obu grupach. Z tego powodu wykonano analizę większości czynników terapeutycznych do których należą: dawki promieniowania jonizującego otrzymane przez chore z teleradioterapii i brachyterapii, dawki całkowite (sumaryczne), czas trwania leczenia, realizowany schemat leczenia oraz – w grupie leczonej RCHT – liczbę kursów chemioterapii. Dla oceny wpływu przedstawionych czynników zastosowano krzywe przeżycia estymowane metodą Kaplana-Meiera. Wiele zmiennych uwzględnionych w badaniu ma charakter ciągły. Ich wpływ na przeżycie może być jednak istotny dopiero przy przekroczeniu pewnej granicy określonej mianem punktu odcinającego. W celu poznania optymalnego punktu odcięcia porównywano dwie krzywe przeżycia odpowiadające wartościom poniżej i powyżej danego punktu. Analizę taką wykonywano wielokrotnie dla danego czynnika prognostycznego, obliczając każdorazowo wartość prawdopodobieństwa p dla testów Gehana, log-rank i Peto. Za reprezentatywny przyjęto punkt odcięcia, dla którego wartość p wyżej wymienionych testów była najniższa. Analizę taką przeprowadzono dla każdej z cech ciągłych. W tabelach 25 na stronie 159 i 26 na stronie 161 przedstawiono nazwy czynników prognostycznych, sposób podziału zakresu zmienności

będących rezultatem poszukiwań optymalnych punktów odcięcia i odpowiadającą danym czynnikom wartość prawdopodobieństwa p w oparciu o testy Gehana, log-rank i Peto.

5.3.1. Analiza czynników prognostycznych w grupie 130 chorych otrzymujących radiochemioterapię

Wpływ badanych czynników prognostycznych na przeżycia chorych leczonych metodą radiochemioterapii (RCHT) okazał się bardzo zróżnicowany. Dla każdej z cech ciągłych opisujących dany czynnik wyznaczono optymalną wartość punktu odcięcia wyrażoną najniższą wartością p . Wyliczone wartości punktów odcięcia dla badanych cech z grupy RCHT różniły się od odpowiadających im wartościom dla tych samych cech badanych w grupie otrzymującej radioterapię (RT).

Wyniki obliczeń w oparciu o jednowymiarowy model Coxa świadczący o wpływie badanej cechy na przeżycie chorych w grupie RCHT, przedstawiono w tabeli 25 na stronie 159.

Spośród wszystkich czynników populacyjnych, klinicznych i terapeutycznych, które analizowano w aspekcie ich wpływu na przeżycie chorych, wykazano wartości $p < 0,05$ dla stopnia zróżnicowania raka płaskonabłonkowego oraz dawki sumarycznej promieniowania jonizującego z teleradioterapii i brachyterapii otrzymanej przez chore na przymacicza (punkt „B”).

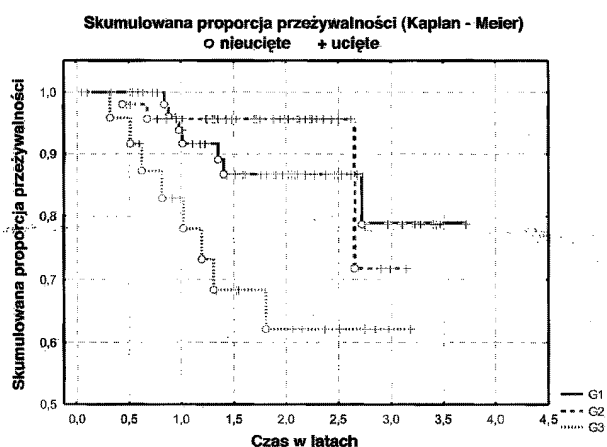
Dla tej grupy chorych (RCHT) wyliczono i przedstawiono na rycinie 9 na stronie 161 wartości przeżycia w zależności od stopnia zróżnicowania nowotworu (G1-2-3). Na rycinie 9 widoczne są istotne różnice przeżycia chorych w zależności od stopnia dojrzałości nowotworu ($p=0,006$). Najniższe przeżycie zanotowano u chorych z rakiem płaskonabłonkowym w stopniu G3.

Kolejnym czynnikiem prognostycznym okazała się dawka całkowita (sumaryczna) promieniowania jonizującego otrzymana przez chore na przymacicza (punkt „B”) ($p=0,08$). Wartością odcinającą była wysokość dawki 63,0 Gy. Analiza wykazała, że wyższe przeżycia zanotowano u chorych, które otrzymały dawkę równą lub niższą od odcinającej. Wynik analizy przedstawiono na rycinie 10 na stronie 161.

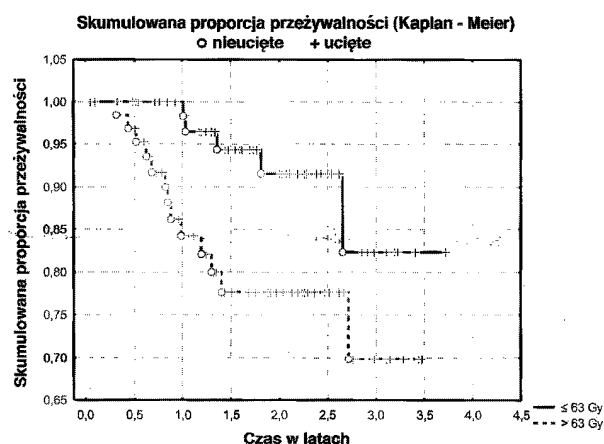
Spośród pozostałych czynników prognostycznych: wiek chorych, sekwencja i czas trwania leczenia, dawki z teleradioterapii na przymacicza oraz dawki sumaryczne na guz (punkt „A”), charakteryzowały się wartościami p zbliżonymi do poziomu istotności ($\alpha=0,05$, ale nieco powyżej tej wartości. Można więc powiedzieć, że wykazują pewien wpływ na przeżycia chorych leczonych metodą radiochemioterapii i przy zwiększeniu liczebności badanej populacji mogą okazać się istotne statystycznie. Bliski istotności statystycznej ($p=0,087$) okazał się wpływ momentu rozpoczęcia brachyterapii w całym procesie radioterapii (teleradioterapia/ brachyterapia) na przeżycie. W grupie RCHT 17 chorych (13,1%) otrzymało brachyterapię po zakończeniu teleradioterapii. Wszystkie te chore żyją. Wyniki analizy przed-

Tabela 26. Jednowymiarowy model dla przeżycia w grupie 130 chorych leczonych metodą radiochemioterapii (RCHT).

Czynnik	Zakres	Liczba chorych	Test (znamienność statystyczna p)		
			Gehana	Log-rank	Peto
Wiek	≤ 50 > 50	62 68	0,157	0,319	0,293
Poziom hemoglobiny	≥ 11,0 g/100 ml < 11,0 g/100 ml	83 33	0,901	0,853	0,842
Naciek w przymacicz do ściany miednicy	po 1 stronie po 2 stronach	48 51	0,711	0,453	0,508
Brachyterapia – dawka w p. A [Gy]	≤ 55,0 > 55,0	67 63	0,672	0,623	0,625
Brachyterapia – dawka w p. B [Gy]	≤ 13,5 > 13,5	66 57	0,669	0,902	0,978
Dawka z teleradioterapii na przymacicza	≤ 47,0 > 47,0	10 120	0,226	0,142	0,150
Dawka całkowita (sumaryczna) na guz – p. A [Gy]	≤ 83 > 83	76 54	0,118	0,205	0,182
Dawka całkowita (sumaryczna) na przymacicza – p. B [Gy]	≤ 63,0 > 63,0	67 63	0,008	0,025	0,020
Całkowity czas leczenia [dni]	≤ 50,0 > 50,0	73 57	0,274	0,236	0,237
Sekwencje leczenia	teleterapia z brachyterapią teleterapia potem brachyterapia	113 17	0,101	0,087	0,087
Liczba chemioterapii	Do 5 6 – 7	65 65	0,410	0,189	0,216
Stopień dojrzałości raka (test chi-kwadrat)	G1 G2 G3	58 47 25	0,006	-	-



Rycina 9. Przeżycia całkowite w zależności od stopnia dojrzałości raka w grupie chorych otrzymujących radiochemioterapię (RCHT).

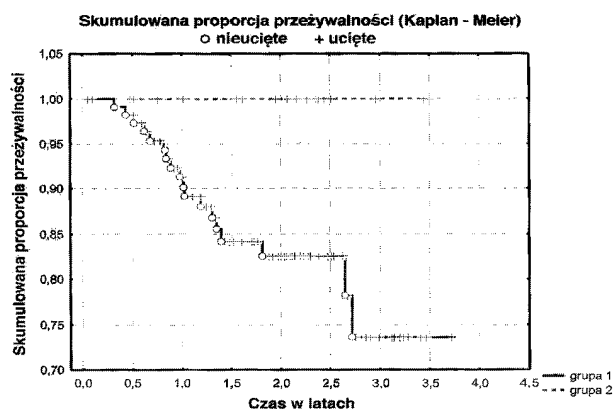


Rycina 10. Przeżycia całkowite w zależności od całkowitej dawki fizycznej na przymacicza w grupie chorych otrzymujących radiochemioterapię (RCHT).

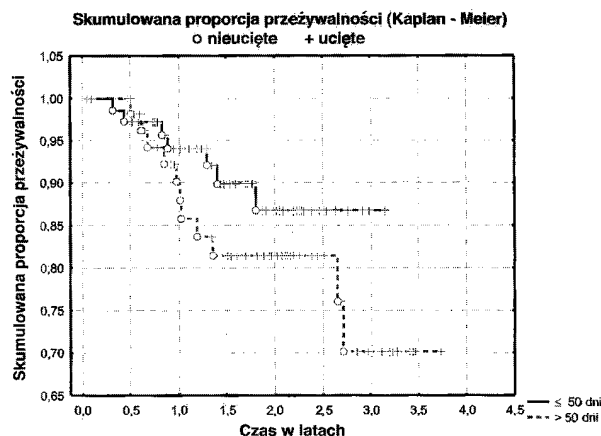
stawiono na rycinie 11, str. 162.

Jak wynika z danych w tabeli, wiek chorych jest czynni-

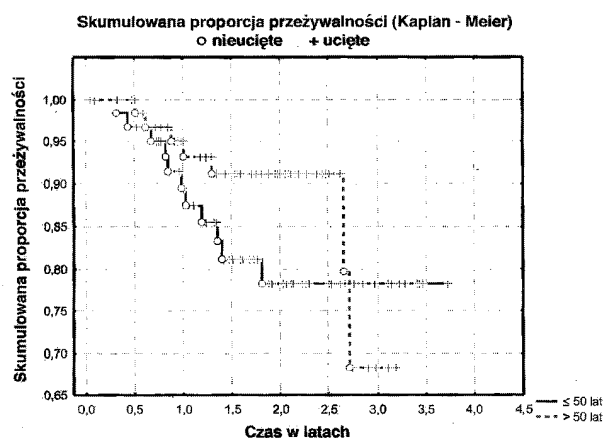
kiem wpływającym na przeżycie. Stwierdzono, że w grupie chorych w wieku równym lub niższym niż 50 lat przeżycie



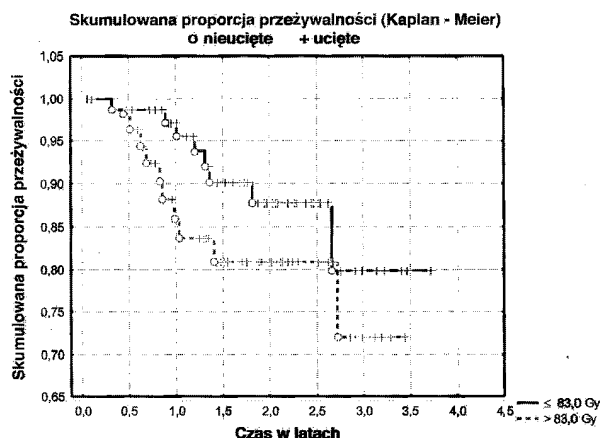
Rycina 11. Przeżycia całkowite w zależności od sekwencji leczenia w grupie chorych otrzymujących radiochemioterapię (grupa 1) – teleradioterapia na-przeziennienie z brachyterapią; grupa 2 – brachyterapia po teleradioterapii.



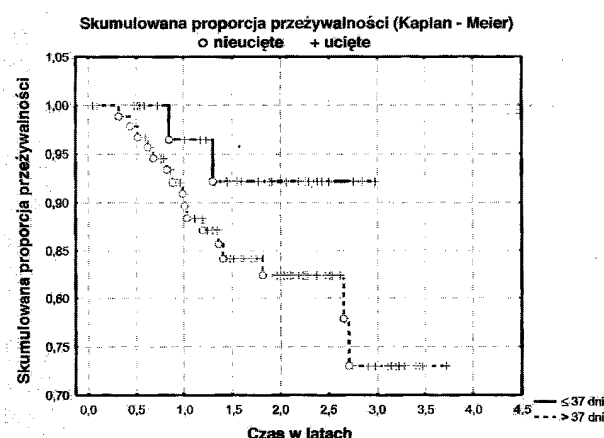
Rycina 14. Przeżycia całkowite w zależności od całkowitego czasu leczenia w grupie chorych otrzymujących radiochemioterapię (RCHT).



Rycina 12. Przeżycia całkowite w zależności od wieku w grupie chorych otrzymujących radiochemioterapię (RCHT).



Rycina 15. Przeżycia całkowite w zależności od dawki całkowitej na guz (punkt „A”) w grupie chorych otrzymujących radiochemioterapię (RCHT).

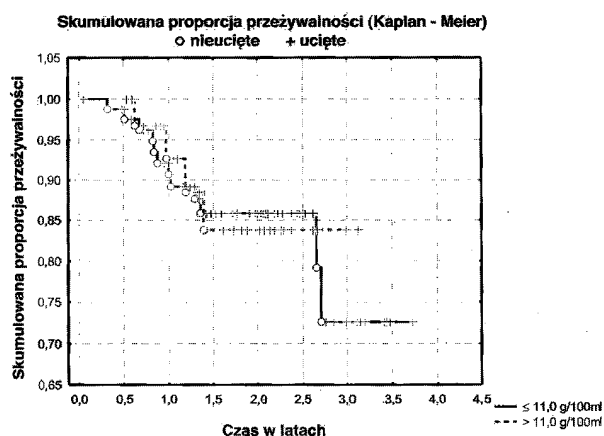


Rycina 13. Przeżycia całkowite w zależności od czasu trwania teleradioterapii w grupie chorych otrzymujących radiochemioterapię (RCHT).

jest dłuższe niż u chorych starszych. Różnice te nie są jednak znamienne statystycznie ($p=0,157$). Wynik analizy przedstawiono na rycinie 12.

Na szczególną uwagę zasługują wyniki badania wpływu czasu trwania leczenia promieniami na przeżycie chorych. Analizowano wpływ czasu trwania teleradioterapii (wartość odcinająca: 37 dni) i czasu całkowitej radioterapii, tzn. łącznego czasu teleradioterapii, brachyterapii, wraz z przerwami (wartość odcinająca 50 dni). Na rycinie 13 przedstawiono krzywe przeżycia w zależności od czasu trwania teleradioterapii. Wyższe przeżycia zanotowano u chorych, u których czas leczenia promieniami z pól zewnętrznych wynosił 37 dni lub poniżej ($p=0,201$).

Podobną zależność – im krótszy czas leczenia, tym dłuższy czas przeżycia – stwierdzono dla badanego czynnika charakteryzującego całkowity czas leczenia. Wyższe przeżycie zanotowano u tych chorych, któ-



Rycina 16. Przeżycia całkowite w zależności od poziomu Hb w grupie chorych otrzymujących radiochemioterapię (RCHT).

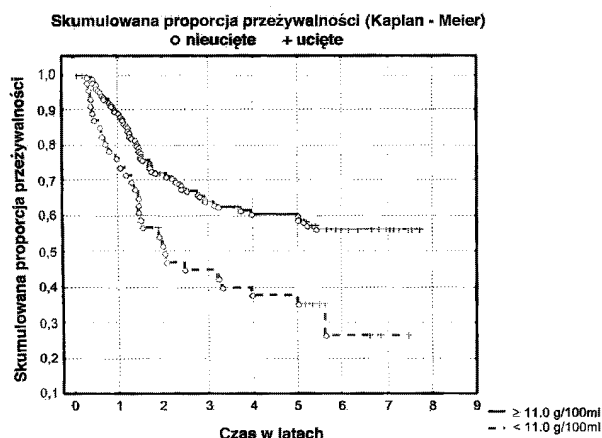
re zakończyły leczenie w czasie 50 dni i poniżej. Obie analizowane krzywe przeżycia różnią się między sobą, jednak te różnice nie są istotne statystycznie ($p=0,274$) – przedstawia to rycina 14 na stronie 162.

Poszukując punktów odcinających (wysokości dawek promieniowania) dla czynników: dawka z teleradioterapii na przymacicza (punkt „B”) oraz dawka całkowita otrzymana przez chore na guz (punkt „A”) (z teleradioterapii i brachyterapii), otrzymano takie podgrupy badawcze, w których chore, mimo otrzymania niższych dawek promieniowania, wykazywały dłuższe przeżycie. I tak, wartość odcinająca dla dawek z teleradioterapii na przymacicza wynosiła 47,0 Gy. Wysokość tej dawki dzieli chore z grupy RCHT niesymetrycznie. Dawki równe 47 Gy i poniżej otrzymało tylko 10 chorych (7,7%) w całej populacji wynoszącej 130 chore. Różnice w przeżyciu nie były istotne statystycznie (test Gehana $p=0,226$; test log-rank $p=0,142$). Podobne wyniki uzyskano z analizy wpływu dawki całkowitej otrzymanej przez chore na guz (punkt „A”) na przeżycia – wysokość dawki odcinającej 83,0 Gy. Krzywe wykazujące wyższe przeżycie dotyczą chorych, które otrzymały dawki promieniowania poniżej punktu odcinającego (test Gehana $p=0,118$). Dane przedstawiono na rycinie 15.

Badając wpływ poziomu hemoglobiny we krwi obwodowej w trakcie leczenia, nie zanotowano różnic pomiędzy chorymi z niedokrwistością a chorymi z prawidłowym poziomem

Tabela 27. Jednowymiarowy model dla przeżyć w grupie 207 chorych otrzymujących wyłącznie radioterapię (RT).

Czynnik	Zakres	Liczba chorych	Test (znamienność statystyczna P)		
			Gehana	Log-rank	Peto
Wiek	≤ 50 > 50	101 106	0,020	0,025	0,022
Poziom hemoglobiny	≥ 11,0 g/100 ml < 11,0 g/100 ml	159 48			
Naciek w przymacizu po ścianie miednicy	po 1 stronie po 2 stronach	72 135	0,004	0,025	0,007
Stopień złośliwości raka	G1 G2 + G3	103 90			
Dawka z teleradioterapii na przymacicza [Gy]	≤ 44,0 > 44,0	100 93	0,025	0,030	0,025
Brachyterapia dawka w p. A [Gy]	≤ 50,0 > 50,0	90 103			
Brachyterapia dawka w p. B [Gy]	≤ 13,5 > 13,5	141 52	0,004	0,007	0,004
Liczba frakcji brachyterapii	1 ≥ 2	31 162			
Dawka całkowita (sumaryczna) na guz – p. A [Gy]	≤ 75,0 > 75,0	54 139	0,060	0,060	0,057
Dawka całkowita (sumaryczna) na przymacicza – p. B [Gy]	≤ 59,0 > 59,0	141 52			
Czas leczenia teleradioterapią [dni]	≤ 35,0 > 35,0	111 82	0,149	0,079	0,127
Całkowity czas leczenia [dni]	≤ 65 > 65	63 130			



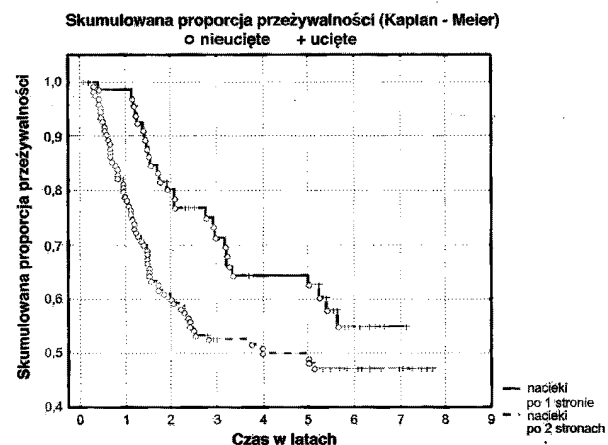
Rycina 17. Przeżycia całkowite w zależności od poziomu hemoglobiny w grupie chorych otrzymujących radioterapię (RT).

hemoglobiny ($p=0,900$). Analizę przeżycia w tej grupie chorych przedstawiono na *rycinie 16* na stronie 163.

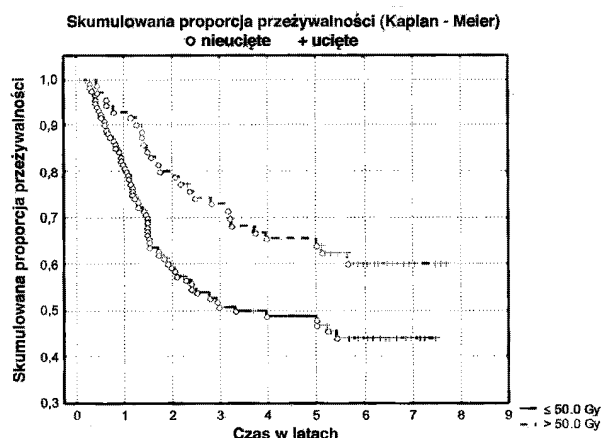
Średnia liczba kursów chemioterapii, jakie otrzymały chore w trakcie leczenia skojarzonego, wynosiła 5,2. W celu zbadania wpływu liczby kursów chemioterapii na przeżycie chorych podzielono chore na dwie podgrupy: pierwszą stanowiły chore które otrzymały do pięciu kursów chemioterapii, drugą chore powyżej pięciu kursów. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy obiema grupami chorych ($p=0,410$).

Podobnie, nie wykazano wpływu rozległości nacieków nowotworowych w przmacicach na przeżycia chorych ($p=0,710$) – grupa chorych z naciekami po jednej stronie miednicy w porównaniu z grupą chorych z naciekami po obu stronach miednicy.

Wobec powszechnego uznania brachyterapii śródmiednicznej za ważny element radioterapii radykalnej w raku szyjki macicy, poddano analizie statystycznej porównanie wpływu



Rycina 18. Przeżycia całkowite w zależności od rozległości nacieków nowotworowych chorych przmacicach w grupie chorych otrzymujących wyłącznie radioterapię (RT).

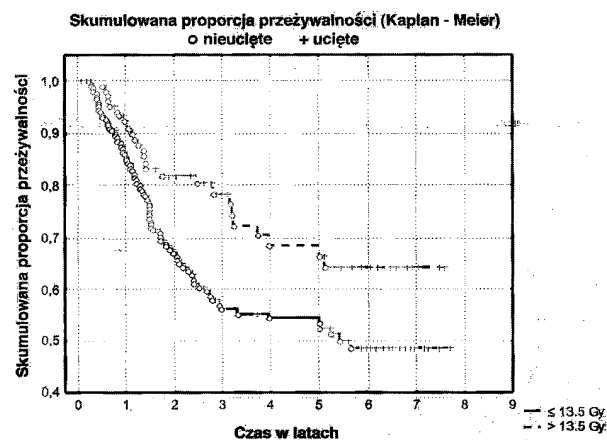


Rycina 19. Przeżycia całkowite w zależności od wysokości dawki otrzymanej z brachyterapii w punkcie „A” w grupie chorych otrzymujących wyłącznie radioterapię (RT).

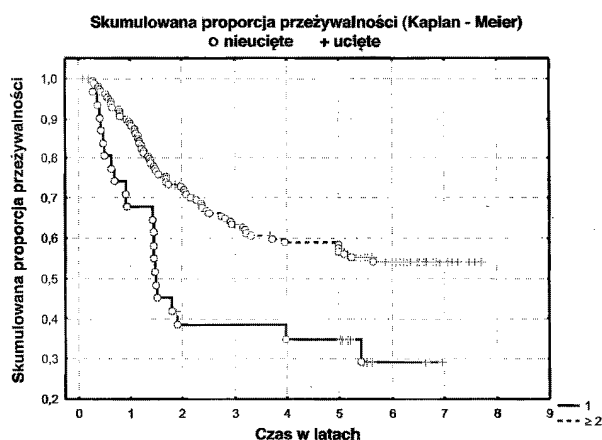
dawek otrzymanych przez chore w punktach referencyjnych „A” i „B” na przeżycie. Analiza krzywych przeżycia nie wykazała istotnych różnic statystycznych w zależności od wysokości otrzymanych dawek w punkcie „A” ($p=0,672$) – dawka odcięcia 55,0 Gy i w punkcie „B” ($p=0,381$) – dawka odcinająca 13,5 Gy.

5.3.2. Analiza czynników prognostycznych w grupie chorych otrzymujących wyłącznie radioterapię

Jak wykazała analiza porównawcza wykonana analogicznie jak w grupie chorych leczonych metodą radiochemioterapii (RCHT), wpływ badanych czynników prognostycznych na przeżycie chorych leczonych wyłącznie radioterapią (RT) okazał się mniej zróżnicowany i tym samym silniej korelujący z długością przeżycia leczonych chorych. Podobnie też dla każdej z cech ciągłych opisujących dany



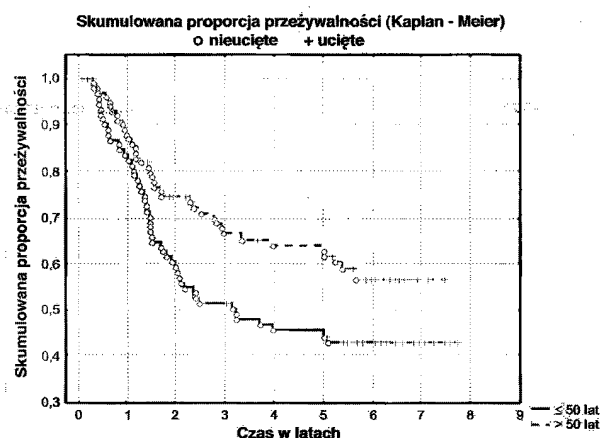
Rycina 20. Przeżycia całkowite w zależności od wysokości dawki otrzymanej z brachyterapii w punkcie „B” w grupie chorych otrzymujących wyłącznie radioterapię (RT).



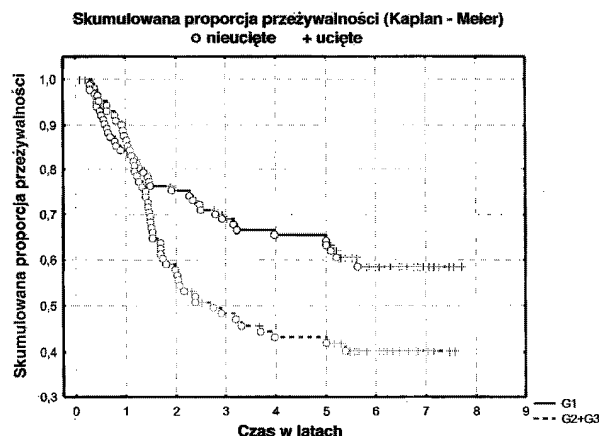
Rycina 21. Przeżycia całkowite w zależności od liczby dawki frakcji brachyterapii otrzymanych przez chore grupie (RT).

czynnik wyznaczono optymalną wartość punktu odcięcia wyrażoną najniższą wartością prawdopodobieństwa p dla obliczonych testów. Wyniki obliczeń w oparciu o jednowymiarowy model Coxa świadczący o wpływie badanej cechy na przeżycie chorych w grupie RT, przedstawiono w tabeli 26 na stronie 161.

Analizą objęto dwanaście czynników prognostycznych, tak jak w grupie RCHT (z dwoma wyjątkami: liczba kursów chemioterapii i czas leczenia teleradioterapią – które w analizie grupy RT nie występują). Badane czynniki prognostyczne różniły się siłą wpływu na przeżycie chorych, stąd kolejność ich prezentowania w tabeli 26 dla grupy RT, jest inna i zależy od wartości p testów Gehana, log-rank i Peto. Wśród czynników prognostycznych charakteryzujących się wysokim poziomem istotności statystycznej $p < 0.01$, były: poziom hemoglobiny, obecność nacieków nowotworowych w przymacicach, wysokość dawki promieniowania otrzymanej przez chore z brachyterapii oraz liczba frakcji brachyterapii.



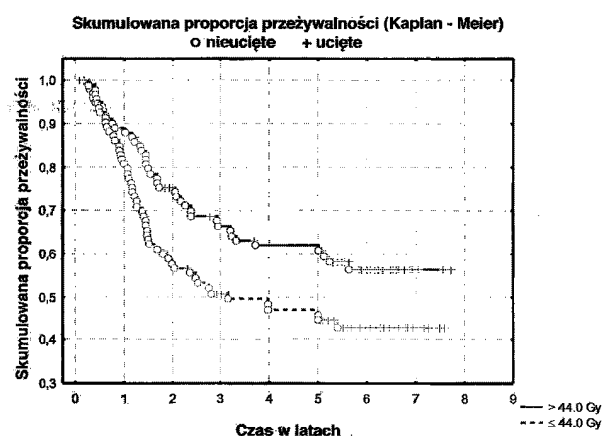
Rycina 22. Przeżycia całkowite w zależności od wieku chorych w grupie otrzymujących wyłącznie radioterapię (RT).



Rycina 23. Przeżycia całkowite w zależności od stopnia dojrzałości raka płaskonabłonkowego w grupie chorych otrzymujących wyłącznie radioterapię (RT).

Istotnym czynnikiem prognostycznym okazał się poziom hemoglobiny u chorych, oceniany w trakcie leczenia promieniami. Chore z niedokrwistością (poziom Hb $< 11,0$ g/100 ml) charakteryzowały się niższym przeżyciem w porównaniu z chorymi, u których poziom hemoglobiny był w granicach normy ($p=0,003$). Krzywe ilustrujące przeżycie chorych powyżej i poniżej przyjętego punktu odcięcia przedstawiono na rycinie 17 na stronie 164.

Następną z omawianych cech prezentowanych w tabeli 26 była obecność u chorych nacieku nowotworowego w jednym lub w obu przymacicach. Stwierdzenie obustronnych nacieków nowotworowych sięgających do ścian miednicy, wiązało się z niższymi przeżyciami w porównaniu z chorymi mającymi nacieki po jednej stronie miednicy. Cecha ta okazała się mocnym czynnikiem prognostycznym ($p=0,004$). Rycina 18 na stronie 164 ilustruje porównanie krzywych przeżycia dla chorych mających nacieki nowo-



Rycina 24. Przeżycia całkowite w zależności od dawki z teleradioterapii na przymacicza u chorych w grupie (RT).

tworowe po jednej stronie z przeżyciami chorych z naciekaniami po obu stronach miednicy.

Jak wykazano w tabeli 26 na stronie 161, kolejnym znaczącym czynnikiem prognostycznym wpływającym na długość przeżycia leczonych chorych były dawki promieniowania otrzymane przez chore z brachyterapii. Wysokość dawki promieniowania z brachyterapii w punkcie referencyjnym „A” (dawka odcinająca 50,0 Gy) istotnie wpływa na przeżycia chorych w grupie leczonej RT. Chore, które otrzymały w punkcie „A” dawkę powyżej 50,0 Gy, charakteryzują się dłuższym przeżyciem w porównaniu z chorymi, które otrzymały niższą dawkę. Różnice pomiędzy krzywymi przeżyć dla obu grup chorych z wyższą i niższą dawką promieniowania ($p=0,005$), przedstawiono na *rycinie 19* na stronie 164.

Podobny wpływ na przeżycie chorych miała wysokość

we przeżycia przedstawiono na *rycinie 22* na stronie ilustrującej niższe przeżycia w grupie chorych powyżej 50. roku życia.

Innym badanym czynnikiem prognostycznym w tej grupie była cecha opisana jako stopień dojrzałości nowotworu. Wykazano, że cecha ta różni się istotnie statystycznie na poziomie istotności ($p=0,025$) pomiędzy chorymi, u których stwierdzono raka płaskonabłonkowego w stopniu G1, a G2 i G3 łącznie. Chore, u których rozpoznano raka płaskonabłonkowego, w stopniu G1 charakteryzowały się dłuższym przeżyciem w porównaniu z chorymi w stopniu G2 i G3. Krzywe przeżycia chorych z rakiem płaskonabłonkowym w stopniu zróżnicowania G1 oraz G2 i G3 łącznie, przedstawiono na *rycinie 23* na stronie 165.

Wysokość dawki z teleradioterapii, jaką chore leczone RT otrzymały na przymacicza (punkt B), miała istotne zna-

Tabela 28. Wielowymiarowy model Coxa dla przeżycia w grupie chorych leczonych metodą radiochemioterapii – RCHT ($p = 0,0267$).

Czynniki	Beta	Błąd standardowy	Statystyka t	Ryzyko względne	p
Dawka z teleradioterapii na guz (punkt A)	0,001	0,0005	2,126	1,001	0,0335
Dawka z teleradioterapii na przymacicza (punkt B)	0,002	0,0013	1,804	1,002	0,0713
Dawka z brachyterapii w punkcie B	-0,796	0,5741	-1,387	0,451	0,1654
Liczba kursów chemioterapii	0,779	0,3843	2,028	2,180	0,0426
Stopień zróżnicowania raka	0,869	0,3386	2,567	2,384	0,0103

dawki z brachyterapii otrzymanej przez chore w punkcie B (przymacicza). Wartością odcinającą okazała się dawka 13,5 Gy. Różnice pomiędzy krzywymi przeżyć dla obu grup chorych z wyższą i niższą dawką promieniowania w punkcie B ($p=0,004$), przedstawiono na *rycinie 20* na stronie 164.

Kolejnym czynnikiem prognostycznym mającym istotne znaczenia statystyczne ($p=0,002$) jest liczba frakcji brachyterapii, jaką otrzymały chore w trakcie leczenia. Chore leczone dwoma lub więcej frakcjami brachyterapii wykazywały dłuższe przeżycia niż chore leczone tylko jedną frakcją. Ilustruje to *rycina 21* na stronie 165, przedstawiająca krzywe przeżycia w obu podgrupach chorych.

Następne badane czynniki prognostyczne (wiek, stopień zróżnicowania nowotworu, wysokość dawki z teleradioterapii na przymacicza – punkt „B” oraz dawki całkowitej na guz – punkt „A”) charakteryzują się wprowadzić niższymi niż poprzednio opisane wartościami p, ale pozostają w przedziale wartości znamienne istotnych statystycznie ($p < 0,05$).

Pierwszym z tej grupy czynnikami prognostycznym był wiek leczonych chorych. Punktem odcinającym dla tej grupy chorych jest 50 lat. Różnica przeżyć chorych w wieku 50 lat i poniżej z przeżyciami chorych powyżej 50 lat, na korzyść starszych, jest znamienna ($p=0,020$). Krzy-

wienie prognostyczne ($p=0,025$). Dawki odcięcia miały wartość 44,0 Gy. Jak przedstawiono na *rycinie 24* na stronie 165, wyższe przeżycia zanotowano (co było pewnym zaskoczeniem) u chorych, które otrzymały niższe dawki z teleradioterapii. Dla wytłumaczenia tego zjawiska uznano fakt, że dawka teleradioterapii jest częścią składową dawki całkowitej (z teleradioterapii i brachyterapii).

Dla takich cech, jak: dawka całkowita (sumaryczna) z teleradioterapii i brachyterapii w części centralnej obszaru napromienianego (guz – punkt „A”) oraz dla czasu trwania teleradioterapii, nie wykazano istotnych różnic w ich wpływie na czas przeżyć pomiędzy porównywanymi grupami powyżej i poniżej punktu odcięcia, dla obu cech osobno. Należy podkreślić, że różnica pomiędzy badanymi grupami w zakresie dawki sumarycznej, wykazywała wartość bliską istotności statystycznej ($p < 0,05$). Analiza porównawcza wartości czasu trwania teleradioterapii wykazała dość znaczne różnice wartości p w zależności od zastosowanego testu. Opisane różnice są dość znaczne, bowiem wartość p otrzymana po wykonaniu testu Gehana wynosiła 0,090, testu Peto $p = 0,076$, a w teście log-rank $p = 0,050$.

Pozostałe dwa analizowane czynniki: całkowita (sumaryczna) dawka na przymacicza oraz całkowity czas leczenia, nie wykazują istotnego wpływu na długość przeżycia

Tabela 29. Wielowymiarowy model Coxa dla przeżyć w grupie chorych otrzymujących wyłącznie radioterapię ($p = 0,0006$).

Czynniki	Beta	Błąd standardowy	Statystyka t	Ryzyko względne	p
Czas trwania teleradioterapii	0,005	0,0104	0,479	1,005	0,6320
Liczba frakcji brachyterapii	0,162	0,4062	0,399	1,176	0,6896
Dawka z teleradioterapii na guz (punkt A)	0,000	0,0002	1,288	1,000	0,1976
Wiek	-0,023	0,0112	-2,054	0,977	0,0400
Dawka z teleradioterapii na przymacicza (punkt B)	0,000	0,0004	0,792	1,000	0,4283
Dawka z brachyterapii w punkcie A	-0,001	0,0002	-2,363	0,999	0,0181
Poziom Hb w trakcie leczenia	0,343	0,1674	2,051	1,410	0,0403
Rozległość nacieków nowotworowych w przymaciczach	0,374	0,2726	1,370	1,453	0,1705
Stopień zróżnicowania raka	0,222	0,1494	1,488	1,249	0,1367

chorych leczonych radioterapią ($p > 0,05$) przy użyciu do badań porównawczych, opisanego wyżej modelu jednowymiarowego.

5.4. Analiza wieloczynnikowa dla przeżyć w obu grupach badanych chorych (RCHT i RT)

Wpływ analizowanych czynników populacyjnych, klinicznych i terapeutycznych na przeżycia wyznaczony metodą Kaplana-Meiera okazał się różny w grupie chorych leczonych metodą radiochemioterapii i w grupie leczonej wyłącznie radioterapią.

W grupie chorych leczonych metodą radiochemioterapii (RCHT) istotny wpływ na przeżycie ($p < 0,05$) miały następujące czynniki prognostyczne: stopień zróżnicowania raka płaskonabłonkowego oraz łączna dawka promieniowania otrzymana przez chore na przymacicza (punkt „B”). Spośród pozostałych badanych czynników niektóre, a mianowicie: liczba otrzymanych przez chore kursów chemioterapii, sekwencja leczenia, łączna dawka na guz (punkt „A”), dawka z teleterapii na przymacicza (punkt „B”) oraz całkowity czas leczenia, miały wpływ na przeżycie chorych w tej grupie badanej (RCHT), jednak nie miały one istotnego znaczenia statystycznego ($p > 0,05$).

W grupie drugiej, leczonej wyłącznie radioterapią (RT), istotny statystycznie ($p < 0,05$) wpływ na przeżycie miały następujące czynniki: wiek, poziom hemoglobiny, rozległość nacieków nowotworowych w przymaciczach, stopień zróżnicowania raka, dawka z teleradioterapii na przymacicza, dawki z brachyterapii LDR na punkty referencyjne „A” i „B” oraz liczba frakcji otrzymanej przez chore brachyterapii, a także dawka łączna na środek miednicy. Stwierdzono także wpływ czasu trwania teleradioterapii na przeżycie, jednakże tylko w jednym z trzech badanych testów statystycznych (log-rank) był on istotny statystycznie ($p=0,050$).

Kolejnym etapem badań było oszacowanie modeli uwzględniających równocześnie wpływ na przeżycie chorych wielu czynników oraz określenie, które z nich charakteryzują się najsilniejszym i zarazem istotnym statystycznie wpływem na przeżycie. Analizę przeprowadzono niezależnie dla każdej badanej grupy. Należy podkreślić, że nie istnieje prosta relacja między modelami jedno- i wielowymiarowymi. Zmienne, dla których istotne statystycznie są modele jednowymiarowe, mogą nie wykazywać takiej znamienności w modelach wielowymiarowych. Najczęściej jest to spowodowane tak zwaną współliniowością, czyli powtarzaniem informacji przenieszonej już przez inną zmienną. Zastosowanie metody regresji krokowej pozwala na wyeliminowanie tego zjawiska, którego zakłócający wpływ jest szeroko opisany w literaturze dotyczącej analizy regresji [26]. Z drugiej strony pewne zmienne, których modele jednowymiarowe nie wykazują znamienności, mogą okazać się istotne w modelach wielowymiarowych. Może to być spowodowane faktem, że wpływ tych czynników jest relatywnie słabszy i ujawnia się dopiero przy standaryzacji wielowymiarowej. W pierwszym etapie oszacowano modele dla grupy RCHT, a następnie dla grupy RT.

5.4.1. Analiza wieloczynnikowa dla przeżyć w grupie leczonych metodą radiochemioterapii (RCHT)

Na podstawie przeprowadzonej w poprzednich rozdziałach analizy, biorąc pod uwagę uprzednio badane w modelu jednowymiarowym czynniki o charakterze prognostycznym, zbudowano model złożony z pięciu zmiennych, których wpływ na czas przeżycia chorych w grupie RCHT był najsilniejszy (tab. 27, str. 163).

Na podstawie danych zamieszczonych w tabeli 27 należy stwierdzić, że skonstruowany model odznacza się istotnym statystycznie wpływem na czas przeżycia ($p=0,0267$). Spośród

Tabela 30. Porównanie wczesnych odczynów popromiennych w odbytnicy u chorych leczonych metodą radiochemioterapii i wyłącznie radioterapii.

Stopień odczynu w odbytnicy	Grupa chorych				Znamienność statystyczna p	95% przedziału ufności dla różnic proporcji
	RCHT (130)		RT (207)			
	liczba chorych	%	liczba chorych	%		
0	94	72,3	121	58,5	0,010	0,684 -0,507
1	31	23,8	81	39,1	0,004	0,050 0,249
2	5	3,9	5	2,4	0,501	-0,066 0,024

Tabela 31. Porównanie wczesnych odczynów popromiennych w pęcherzu moczowym u chorych otrzymujących radiochemioterapię i wyłącznie radioterapię (RCHT i RT).

Stopień odczynu w pęcherzu moczowym	Grupa chorych				Znamienność statystyczna p	95% przedziału ufności dla różnic proporcji
	RCHT (130)		RT (207)			
	liczba chorych	%	liczba chorych	%		
0	96	73,9	150	72,5	0,789	-0,109 0,086
1	32	24,6	54	26,1	0,768	-0,084 0,108
2	2	1,5	3	1,4	0,976	-0,042 0,029

reprezentowanych w modelu zmiennych trzy z nich: stopień zróżnicowania raka ($p=0,010$), dawka całkowita otrzymana przez chore na środek miednicy ($p=0,033$) oraz liczba kursów chemioterapii ($p=0,043$) mają istotne znaczenie prognostyczne w przedstawionym modelu. Niezależnie od oceny znamienności

statystycznej, dla każdego z badanych w tym modelu czynników określono ryzyko względne. Wartość tego współczynnika dla stopnia zróżnicowania nowotworu wynosi 2,4; dla liczby kursów chemioterapii ma wartość 2,2; dla dawki z teleradioterapii w części centralnej miednicy przyjął wartość 1,0.

Tabela 32. Porównanie późnych odczynów popromiennych w odbytnicy w obu grupach chorych (RCHT i RT).

Stopień odczynu w odbytnicy	Grupa chorych				Znamienność statystyczna p	95% przedziału ufności dla różnic proporcji
	RCHT (128)		RT (204)			
	liczba chorych	%	liczba chorych	%		
0	97	75,8	161	78,9	0,508	-0,060 0,128
1	13	10,2	20	9,8	0,924	-0,078 0,060
2	11	8,6	16	7,8	0,816	-0,078 0,510
3	3	2,3	3	1,5	0,576	-0,079 0,003
4	4	3,1	4	2,0	0,502	-0,042 0,050

Tabela 33. Porównanie późnych odczynów popromiennych w pęcherzu moczowym w obu grupach chorych (RCHT i RT).

Stopień odczynu w pęcherzu moczowym	Grupa chorych				Znamienność statystyczna p	95% przedziału ufności dla różnic proporcji
	RCHT (130)		RT (205)			
	liczba chorych	%	liczba chorych	%		
0	120	92,3	183	89,2	0,253	-0,102 0,032
1	8	6,2	11	5,4	0,778	-0,070 0,041
2	2	1,5	9	4,4	0,179	-0,015 0,070
3	-	-	1	0,5	-	-
4	-	-	1	0,5	-	-

5.4.2. Analiza wieloczynnikowa dla przeżyć w grupie chorych leczonych wyłącznie radioterapią (RT)

Podobnie jak dla grupy RCHT, skonstruowano model dla grupy RT, oceniający wpływ wielu zmiennych na czas przeżycia chorych leczonych promieniami jonizującymi. Model dla tej grupy zawiera dziewięć zmiennych, a wpływ analizowanych czynników prognostycznych na przeżycie jest bardzo silnie wyrażony ($p=0,0006$). Wyniki analizy przedstawiono w tabeli 28 na stronie 166.

Po przeanalizowaniu dziewięciu zmiennych mających wspólnie istotny wpływ na przeżycie w grupie RT, okazało się, że trzy spośród nich mają istotne znaczenie statystyczne ($p < 0,05$) na czas przeżycia. W tej grupie znalazły się takie czynniki, jak: dawka otrzymana przez chore z brachyterapii mierzona w punkcie referencyjnym „A” ($p=0,018$); wiek ($p=0,040$) oraz poziom hemoglobiny w trakcie prowadzonej radioterapii ($p=0,040$). Dla każdego z badanych czynników prognostycznych oceniono ryzyko względne, którego wartość dla poziomu hemoglobiny w trakcie leczenia wynosi 1,4, natomiast dla wieku chorych oraz dawki z brachyterapii współczynnik jest identyczny i wynosi 1,0.

5.5. Tolerancja leczenia

Konsekwencją prowadzonego leczenia promieniami jonizującymi u chorych w obu analizowanych grupach było wystąpienie w odbytnicy i pęcherzu moczowym wczesnych i późnych odczynów popromiennych. W grupie otrzymującej radiochemioterapię (RCHT) dodatkowym potencjalnie niekorzystnym czynnikiem było cytotoksyczne oddziaływanie na komórki prawidłowe podawanej raz w tygodniu cisplatyny.

Tolerancję stosowanej radioterapii oceniono, porównując w obu grupach chorych (RCHT i RT) częstość występowania oraz nasilenie wczesnych i późnych odczynów popromiennych w narządach najbardziej narażonych na otrzymanie wy-

sokiej dawki promieniowania w trakcie leczenia, tak zwanych narządach krytycznych. Analizą porównawczą objęto także toksyczność hematologiczną oraz narządową stwierdzoną u chorych w obu badanych grupach (otrzymujących radiochemioterapię i wyłącznie radioterapię).

Dodatkowym elementem badawczym była ocena ewentualnego negatywnego wpływu stosowanej cisplatyny w grupie leczonej metodą radiochemioterapii na wystąpienie i nasilenie odczynów popromiennych w odbytnicy i pęcherzu moczowym, związanych ze stosowaniem radioterapii, a także toksyczności hematologicznej i narządowej w tej grupie.

W kolejnym etapie poddano analizie czynniki ryzyka wystąpienia wczesnych i późnych odczynów popromiennych w obu grupach chorych.

5.5.1. Analiza porównawcza odczynów popromiennych u chorych leczonych metodą radiochemioterapii i wyłączną radioterapią

Porównano częstość występowania wczesnych i późnych odczynów popromiennych oraz stopień ich nasilenia w odbytnicy i pęcherzu moczowym: narządach najbardziej narażonych na otrzymanie wysokiej dawki promieniowania w trakcie prowadzonego leczenia RCHT i RT. Wyniki przedstawiono w tabeli 29 na stronie 167.

Wczesne odczyny popromienne w odbytnicy wystąpiły częściej u chorych w grupie otrzymujących wyłącznie radioterapię (41,5%) niż u chorych leczonych metodą radiochemioterapii (27,7%). Różnice w częstości występowania odczynów pomiędzy obu grupami chorych są istotne statystycznie ($p=0,010$). Wykazano występowanie odczynów wczesnych w obu badanych grupach w 1 i 2 stopniu nasilenia według skali EORTC/RTOG. Najwięcej odczynów stwierdzono w pierwszym stopniu nasilenia, przy czym zjawisko to dotyczyło zarówno chorych z grupy RT, jak i RCHT. Pomiedzy obiema grupami występują różnice w zakresie częstości od-

Tabela 34. Porównanie poziomu hemoglobiny u chorych otrzymujących radiochemioterapię i wyłącznie radioterapię (RCHT i RT).

Stopień toksyczności	Grupa chorych				Znamienność statystyczna p	95% przedziału ufności dla różnic proporcji
	RCHT (130)		RT (196)			
	liczba chorych	%	liczba chorych	%		
0	83	63,8	159	81,1	0,0005	0,0743 0,2729
1	33	25,4	27	13,8	0,0081	-0,2086 -0,0292
2	13	10,0	8	4,1	0,0373	-0,1275 -0,0038
3	1	0,8	1	0,5	-	-
4	-	-	1	0,5	-	-

Tabela 35. Porównanie stopnia leukopenii u chorych otrzymujących radiochemioterapię i wyłącznie radioterapię (RCHT i RT).

Stopień toksyczności	Grupa chorych				Znamienność statystyczna p	95% przedziału ufności dla różnic proporcji
	RCHT (130)		RT (196)			
	liczba chorych	%	liczba chorych	%		
0	41	31,5	166	84,7	0,0000	0,04317 0,6203
1	25	19,2	8	4,1	0,0000	-0,2320 -0,0834
2	55	42,3	22	11,2	0,0000	-0,4066 -0,2153
3	9	7,0	-	-	-	-
4	-	-	-	-	-	-

czynów wczesnych, co wyraża się różnymi wartościami odsetkowymi, bowiem w grupie RT dotyczyło to 39,1% chorych, a w grupie RCHT 23,8% leczonych ($p=0,004$). Odczyny w drugim stopniu nasilenia występowały znacznie rzadziej, bowiem zanotowano je w sumie u 10 chorych z obu badanych grup: 5 chorych w grupie RT (co stanowiło 2,4%) i u 5 chorych z grupy RCHT (3,9% badanych w tej grupie). Różnice pomiędzy obiema grupami nie wykazują istotności statystycznej ($p > 0,05$).

Kolejnym porównaniem objęto wczesne odczyny popromienne, jakie wystąpiły w pęcherzu moczowym w obu analizowanych grupach chorych. Wyniki porównania przedstawiono w tabeli 30 na stronie 168.

Porównując częstość, z jaką wystąpiły wczesne odczyny popromienne w pęcherzu moczowym u chorych otrzymujących radiochemioterapię i wyłącznie radioterapię (RCHT i RT), stwierdzono, że odsetek chorych z odczynami popromiennymi w obu grupach był podobny i nie różnił się istotnie statystycznie ($p=0,789$). Odczyny wczesne w pęcherzu moczowym wystąpiły w obu grupach cho-

rych w 1 i 2 stopniu nasilenia, a odsetek chorych w poszczególnych stopniach nasilenia odczynu (w obu grupach) był podobny: w pierwszym stopniu nasilenia dla grupy RCHT wynosił 24,6%, a dla grupy RT – 26,1%. Różnice pomiędzy odczynami wczesnymi w pęcherzu moczowym, zarówno w stopniu nasilenia 1, jak i 2 nie miały charakteru różnic istotnych statystycznie ($p > 0,05$).

Następnie porównano (podobnie jak odczyny wczesne) późne odczyny popromienne w odbytnicy i pęcherzu moczowym pomiędzy obu grupami badawczymi (RCHT i RT). Porównanie występujących u chorych otrzymujących radiochemioterapię i samą radioterapię późnych odczynów popromiennych w odbytnicy przedstawiono w tabeli 31 na stronie 168.

W obu analizowanych grupach chorych późne odczyny popromienne w odbytnicy wystąpiły u podobnego odsetka chorych: u 23,9% chorych w grupie RCHT i 20,8% w grupie RT. Różnica w odsetku chorych z odczynami popromiennymi pomiędzy obu analizowanymi grupami nie miała istotnego znaczenia statystycznego i była na poziomie ($p > 0,05$).

Odczyny popromienne wystąpiły w 1, 2, 3 i 4 stopniu nasilenia w obu grupach leczonych. Odsetek chorych w poszczególnych stopniach nasilenia odczynów w obu grupach RCHT i RT był zbliżony i nie wykazał istotnych różnic statystycznych ($p > 0,05$). W następnej tabeli 32 na stronie 168 przedstawiono porównanie późnych odczynów popromiennych w pęcherzu moczowym, które wystąpiły u chorych leczonych dwiema różnymi metodami leczenia.

Późne odczyny popromienne w pęcherzu moczowym zanotowano u wyższego odsetka chorych leczonych RT (11,6%) niż u chorych leczonych RCHT (7,3%). Różnice te jednak nie są istotne statystycznie ($p=0,253$). Nasilenie odczynów w stopniach od 1 do 4 zanotowano u chorych po samodzielnej radioterapii, natomiast w grupie RCHT wystąpiły tylko odczyny w stopniu 1 i 2. Różnice w późnych odczynach popromiennych pomiędzy chorymi w obu grupach nie okazały się istotne statystycznie ($p > 0,05$).

5.5.2. Analiza porównawcza toksyczności hematologicznej i narządowej w obu badanych grupach

Analiza porównawcza toksyczności hematologicznej i narządowej pomiędzy obiema badanymi grupami

go leczenia. Więcej chorych z niedokrwistością stwierdzono w grupie RCHT. Niedokrwistość o różnym stopniu nasilenia wystąpiła u 47 chorych (36,2%) z grupy RCHT oraz u 37 chorych w grupie RT (18,9%). U większości chorych zanotowano niedokrwistość w 1 i 2 stopniu według skali WHO. Odsetki chorych, u których wystąpiła niedokrwistość w 1 i 2 stopniu toksyczności w grupie RCHT i RT różniły się istotnie statystycznie ($p=0,008$ dla nasilenia toksyczności w stopniu 1 oraz $p=0,037$ dla stopnie 2). Niedokrwistość w stopniu 3 zanotowano u jednej chorej w każdej grupie, natomiast 4 stopień niedokrwistości miała 1 chora leczona RT.

Następna analiza porównawcza dotyczyła poziomów leukocytów we krwi obwodowej pomiędzy obu grupami chorych.

Jak wynika z tabeli 34 na stronie 170, w obu grupach chorych w trakcie prowadzonego leczenia wystąpiła leukopenia. Różnice w poziomach leukocytów pomiędzy chorymi otrzymującymi radiochemioterapię i wyłącznie radioterapię są znaczne i różnią się istotnie statystycznie pomiędzy sobą ($p=0,000$). Leukopenię stwierdzono u 89 chorych (68,5%) leczonych RCHT i u 30 chorych leczonych RT (15,3%). W pierwszym stopniu toksyczności leukopenię zanotowano u 19,2% chorych leczonych RCHT

Tabela 36. Porównanie stopnia granulocytopenii u chorych w obu grupach: RCHT i RT.

Stopień toksyczności	Grupa chorych				Znamienność statystyczna p	95% przedziału ufności dla różnic proporcji
	RCHT (130)		RT (196)			
	liczba chorych	%	liczba chorych	%		
0	94	72,3	196	100	0,0000	0,2051 0,3615
1	27	12,8	-	-	-	-
2	6	4,6	-	-	-	-
3	3	2,3	-	-	-	-
4	-	-	-	-	-	-

obejmowała następujące elementy: poziom hemoglobiny, leukocytów, granulocytów i płytek krwi we krwi obwodowej u chorych w trakcie prowadzonego leczenia w grupach RCHT i RT, a także ocenę czynnościową nerek i wątroby.

Do analizy oceniającej toksyczność hematologiczną wzięto pod uwagę najniższe wartości badanych parametrów, jakie zanotowano w czasie leczenia u każdej z chorych. W kolejnych tabelach przedstawiono wyniki porównawcze poziomu hemoglobiny, leukocytów i granulocytów. W pierwszej (tab. 33) z trzech kolejnych tabel przedstawiono toksyczność hematologiczną u chorych w obu grupach badanych w trakcie prowadzonego leczenia.

Jak wynika z danych zawartych w tabeli 33 na stronie 169, stwierdzono różnice na poziomie istotności statystycznej ($p=0,000$) pomiędzy poziomami hemoglobiny w surowicy krwi chorych z grupy RCHT i RT w trakcie prowadzone-

go leczenia. Więcej chorych z niedokrwistością stwierdzono w grupie RCHT. Niedokrwistość o różnym stopniu nasilenia wystąpiła u 47 chorych (36,2%) z grupy RCHT oraz u 37 chorych w grupie RT (18,9%). U większości chorych zanotowano niedokrwistość w 1 i 2 stopniu według skali WHO. Odsetki chorych, u których wystąpiła niedokrwistość w 1 i 2 stopniu toksyczności w grupie RCHT i RT różniły się istotnie statystycznie ($p=0,008$ dla nasilenia toksyczności w stopniu 1 oraz $p=0,037$ dla stopnie 2). Niedokrwistość w stopniu 3 zanotowano u jednej chorej w każdej grupie, natomiast 4 stopień niedokrwistości miała 1 chora leczona RT.

Następna analiza porównawcza dotyczyła poziomów leukocytów we krwi obwodowej pomiędzy obu grupami chorych.

Badania wykazały, że poziom granulocytów we krwi obwodowej u chorych otrzymujących wyłącznie radioterapię (RT) w trakcie prowadzonego leczenia mieścił się w granicach normy. Granulocytopenię stwierdzono tylko w grupie RCHT, stąd różnice pomiędzy obiema badanymi grupami wykazują istotną statystycznie wartość ($p=0,000$). Pierwszy stopień toksyczności (granulocytopenii) stwier-

Tabela 37. Wpływ wieku, chorób towarzyszących, cukrzycy, poziomu hemoglobiny (Hb) i całkowitego czasu leczenia na wystąpienie wczesnych i późnych odczynów popromiennych (znamiennosć statystyczna p).

Czynnik	RCHT (130)				RT (207)			
	odbytnica		pęcherz moczowy		odbytnica		pęcherz moczowy	
	wczesne	późne	wczesne	późne	wczesne	późne	wczesne	późne
Wiek ≤ 50 > 50	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
Choroby współistniejące tak nie	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	0,041
Cukrzyca tak nie	N.S.	0,080	N.S.	0,013	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
Poziom hb ≤11,0 g/100 ml >11,0 g/100 ml	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
Całkowity czas RT RCHT – 55 dni RT – 65 dni	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	0,056	N.S.	N.S.

dzono u 27 (12,8%) chorych, w drugim stopniu u sześciu chorych (4,6%), a w stopniu trzecim tylko u trzech chorych (2,3%).

W trakcie prowadzenia radiochemioterapii (RCHT) i radioterapii (RT), u wszystkich chorych badano ilość płytek we krwi obwodowej. Analiza porównawcza nie wykazała istotnych różnic statystycznych ($p=0,344$) pomiędzy poziomami trombocytów u chorych w obu grupach chorych badanych. Trombocytopenię stwierdzono u 2 chorych otrzymujących radiochemioterapię (RCHT), po jednej chorej w 1 i w 2 stopniu toksyczności. Płytki krwi u wszystkich analizowanych chorych leczonych RT były w granicach przyjętej normy ($> 100\ 000/\text{mm}^3$).

W zakresie oceny narządowej tolerancji leczenia badano poziomy kreatyniny w surowicy krwi dla oszacowania czynność nerek oraz poziomy transaminaz dla badania wydolności i funkcji wątroby. U chorych otrzymujących radioterapię (grupa RT) poziomy kreatyniny były prawidłowe, natomiast w grupie RCHT u 2 chorych (1,6%) wystąpiło podwyższenie poziomu kreatyniny, odpowiadające 1 stopniowi toksyczności i tym samym wykazano różnicę pomiędzy badanymi grupami na poziomie istotności ($p=0,033$).

W obu grupach chorych nie zanotowano podwyższenia poziomów transaminazy alaninowej i asparaginowej powyżej granic prawidłowych w trakcie prowadzonego leczenia.

Powyższa analiza tolerancji zastosowanego leczenia, z wyróżnieniem odczynów popromiennych i toksyczności hematologicznej i narządowej, wykazała, że istnieje grupa chorych narażonych na wystąpienie nasilonych objawów nietolerancji leczenia (zarówno dla chorych otrzymujących wyłącznie radioterapię, jak i dla chorych leczonych metodą

skojarzoną – radiochemioterapią), różniacej się pomiędzy obiema badanymi grupami.

5.5.3. Analiza czynników ryzyka występowania odczynów popromiennych w tkankach zdrowych

Analiza porównawcza dotycząca występowania odczynów popromiennych pomiędzy chorymi leczonymi dwoma różnymi metodami (RCHT i RT), którą opisano powyżej, wykazała, że istotne różnice ($p < 0,05$) w częstości występowania odczynów popromiennych dotyczyły odczynów wczesnych w odbytnicy. Odczyny zarówno wczesne w pęcherzu moczowym, jak i późne w odbytnicy i w pęcherzu moczowym, nie wykazywały istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami chorych ($p > 0,05$). Ryzyko wystąpienia odczynów popromiennych i powikłań z tym związanych, uzasadnia konieczność wykonania analiz porównawczych pomiędzy badanymi grupami chorych (co zostało opisane w poprzednich rozdziałach) oraz przeprowadzenia badania w kierunku wyszukania czynników ryzyka wystąpienia odczynów popromiennych (wczesnych i późnych) w tkankach zdrowych. Radioterapia skojarzona z chemioterapią (radiochemioterapia) jest jednym z czynników ryzyka występowania odczynów popromiennych w tkankach zdrowych. Spośród innych wymienianych czynników fizyczne (dawka całkowita, frakcyjna, moc dawki), biologiczne (wiek, choroby towarzyszące) i techniczne (technika napromieniania, powtarzalność warunków napromieniania), mogące mieć wpływ na występowanie i nasilenie odczynów popromiennych. Poniżej, przedstawiono wyniki badań oceniające wpływ tych czynników, które wydawały się mieć największe znaczenie na występowanie odczy-

Tabela 38. Wpływ liczby kursów chemioterapii na poziomy wartości parametrów hematologicznych.

Badane parametry hematologiczne	Liczba kursów chemioterapii (1– 4; 5; 6)
	Znamiennosc statystyczna (p)
Hemoglobina	0,303
Leukocyty	0,012
Granulocyty	0,174
Płytki krwi	0,244

nów popromiennych. Analizę objęto następujące czynniki: wysokość całkowitej dawki promieniowania jakie otrzymały chore w narządach sąsiednich, w tak zwanych punktach referencyjnych („R” – odbytnica, „P” – pęcherz moczowy), choroby towarzyszące (w tym szczególnie cukrzycę), poziom hemoglobiny w trakcie leczenia, wiek chorych i całkowity czas trwania radioterapii. Analizę przeprowadzono niezależnie dla obu grup badanych chorych RCHT i RT (częstość występowania tych odczynów, jak wykazano wyżej, nie charakteryzowała się istotnymi statystycznie różnicami pomiędzy obiema grupami).

Pierwszym z czynników poddanych analizie był wpływ dawki promieniowania jonizującego, jaką otrzymały narządy sąsiadujące z napromienianym guzem, odbytnica i pęcherz moczowy, na wystąpienie i nasilenie odczynów popromiennych. Oceniano częstość występowania odczynów poniżej i powyżej dawki odcinającej w punktach referencyjnych „R” – odbytnica i „P” – pęcherz moczowy. Analizę przeprowadzono dla dawek odcinających, których wartości wynosiły kolejno 60,0 Gy, 65,0 Gy i 70,0 Gy. Dla różnic pomiędzy występowaniem odczynów popromiennych w grupach chorych, które otrzymały dawki poniżej i powyżej wartości odcinającej, obliczono wartości współczynnika istotności statystycznej (p) dla każdej wartości dawki i każdego narządu osobno. Znamienną różnicę na poziomie istotności statystycznej ($p=0,008$), wykazano w częstości występowania wczesnych odczynów popromiennych w odbytnicy, dla wysokości dawki 70,0 Gy, w grupie otrzymującej radiochemioterapię. Badając wpływ pojedynczego czynnika, jakim była wysokość dawki w punktach referencyjnych w odbytnicy i w pęcherzu moczowym, wykazano, że otrzymanie dawki powyżej 70,0 Gy istotnie zwiększa ryzyko wystąpienia odczynów popromiennych i może stanowić (obok innych czynników) ważny czynnik ryzyka.

Innymi czynnikami, które poddano analizie, a mogącymi mieć wpływ na częstość występowania odczynów popromiennych u badanych chorych, były: wiek, współistnienie innych chorób (cukrzycy), poziom hemoglobiny w trakcie leczenia oraz całkowity czas trwania leczenia. Należy zaznaczyć, że przeprowadzona analiza wpływu wymienionych powyżej czynników była wykonana dla każdego z nich niezależnie. W tabeli 37 na stronie 172 przedstawiono

wartości p dla różnic pomiędzy badanymi grupami chorych. Wartości odcinające dla każdej cechy przedstawiono w odpowiednim dla danej cechy rzędzie tabeli.

Analiza nie wykazała znamiennej różnicy pomiędzy częstością występowania odczynów popromiennych pomiędzy chorymi w zależności od wieku (poniżej i powyżej punktu odcięcia – 50 lat). Tym samym wiek chorych rozpatrywany jako pojedynczy czynnik ryzyka, nie okazał się znaczący. Kolejnym czynnikiem ryzyka wystąpienia odczynów popromiennych była obecność chorób współistniejących u leczonych chorych. Wykazano, że współistnienie chorób ma istotne znaczenie dla zwiększenia późnych odczynów popromiennych w pęcherzu moczowym w grupie chorych otrzymujących radioterapię ($p=0,041$). Niezależnie od innych chorób towarzyszących zbadano, czy występują różnice w częstości odczynów popromiennych u chorych z cukrzycą w porównaniu z chorymi bez obciążenia tą chorobą.

Jak wynika z danych zawartych w tabeli 37 na stronie, stwierdzono istotną różnicę ($p=0,013$) w grupie chorych RCHT odnośnie występowania późnych odczynów popromiennych w pęcherzu moczowym. W tej samej grupie chorych (RCHT) zanotowano różnice w częstości występowania także późnych odczynów popromiennych występujących w odbytnicy. Poziom istotności wykazanych różnic, był nieco słabszy niż obliczony dla pęcherza moczowego, i wyniósł $p = 0,080$.

Porównując częstość występowania odczynów popromiennych u chorych z niedokrwistością w stosunku do chorych z prawidłowym poziomem hemoglobiny, stwierdzono brak istotnych różnic pomiędzy tymi chorymi ($p > 0,05$). Czynnikiem niedokrwistości w trakcie prowadzonego leczenia, analizowany samodzielnie, nie stanowi czynnika ryzyka występowania odczynów popromiennych w zdrowych tkankach.

Czynnikiem, który wykazuje wpływ ($p=0,056$) na granicy istotności statystycznej, na występowanie odczynów po-

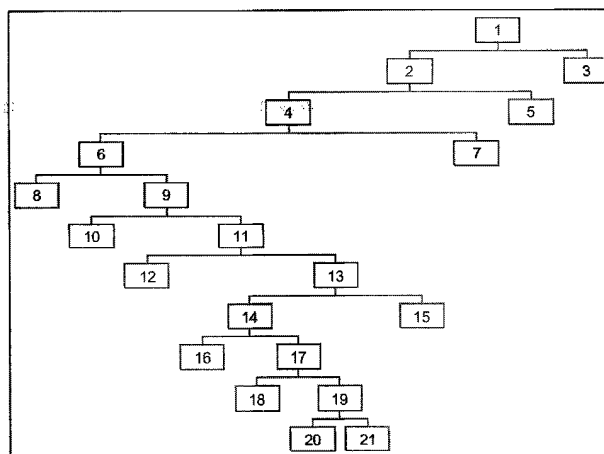
**Rycina 25.** Struktura drzewa klasyfikacyjnego dla czynników ryzyka wczesnych odczynów popromiennych w odbytnicy grupie RCHT.

Tabela 39. Struktura drzewa w opisie tabelarycznym przedstawiająca węzły wraz z predyktorami podziału i odpowiadającymi im wartościami podziału (grupa RCHT).

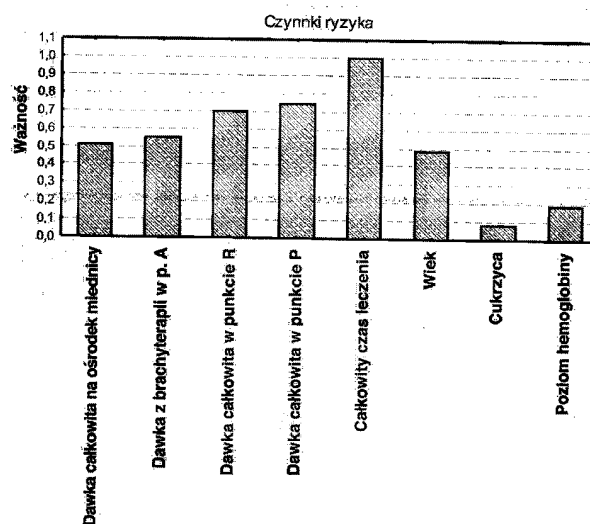
Węzeł	Lewa gałąź	Prawa gałąź	N	N w klasie 0	N w klasie 1	Przewidywana klasa	Zmienna podziału	Stała podziału
1	2	3	116	90	26	0	dawka całkowita na środek miednicy	94,5 Gy
2	4	5	114	90	24	0	dawka całkowita w punkcie R (odbytnica)	66,7 Gy
4	6	7	96	72	24	0	całkowity czas leczenia	63 dni
6	8	9	77	62	15	0	wiek	34 lata
8			1	0	1	1		
9	10	11	76	62	14	0	dawka całkowita w punkcie R (odbytnica)	38,9 Gy
10			1	0	1	1		
11	12	13	75	62	13	0	całkowity czas leczenia	38 dni
12			6	3	3	0		
13	14	15	69	59	10	0	dawka z brachyterapii w p. A	56,2 Gy
14	16	17	60	53	7	0	dawka całkowita w punkcie P (pęcherz moczowy)	61,7 Gy
16			15	15	0	0		
17	18	19	45	38	7	0	dawka całkowita w punkcie P (pęcherz moczowy)	61,8 Gy
18			1	0	1	1		
19	20	21	44	38	6	0	całkowity czas leczenia	44 dni
20			16	16	0	0		
21			28	22	6	0		
15			9	6	3	0		
7			19	10	9	0		
5			18	18	0	0		
3			2	0	2	1		

promiennych, był całkowity czas leczenia. Wykazano wpływ tego czynnika na późne odczyny popromienne w odbytnicy (w grupie RT).

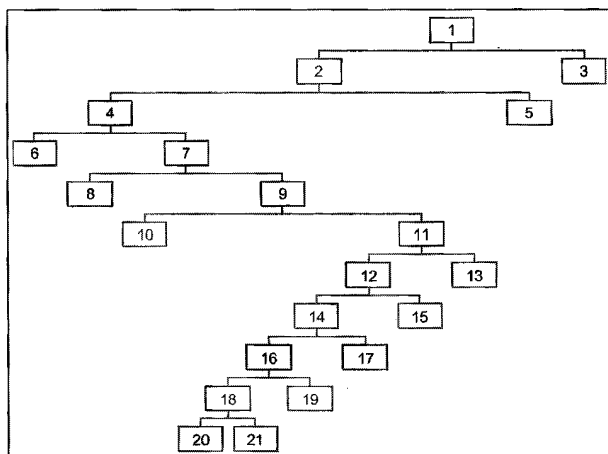
Tabela 40. Macierz przewidywanych (wiersze) i obserwowanych (kolumny) przypadków sklasyfikowanych przy udziale powyższego drzewa do klasy 0, tj. grupy chorych z brakiem wczesnego odczynu popromiennego w odbytnicy i klasy 1 tj. chorych z odczynem popromiennym na całej grupie chorych RCHT N=116.

	Klasa 0	Klasa 1
0	90	21
1	0	5

procent błędnej klasyfikacji 18,1%



Rycina 26. Ważność predyktorów tworzących strukturę drzewa klasyfikacyjnego (grupa RCHT).



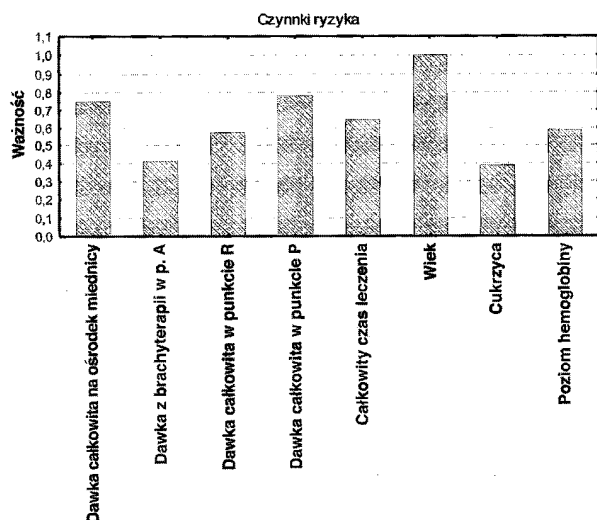
Rycina 27. Struktura drzewa klasyfikacyjnego dla czynników ryzyka wczesnych odczynów popromiennych w grupie RT.

5.5.4. Ocena wpływu liczby kursów chemioterapii podanych chorym otrzymującym radiochemioterapię na nasilenie toksyczności hematologicznej oraz wystąpienie odczynów popromiennych

Elementem różniącym obie metody leczenia było cotygodniowe podawanie chemioterapii opartej na cisplatynie (w dawce 40 mg/m²) w grupie chorych leczonych metodą radiochemioterapii. Taki sposób leczenia zwiększa ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych ponieważ zostaje wprowadzony dodatkowy czynnik toksyczny jakim jest cisplatyna. To spowodowało konieczność zbadania na ile cisplatyna mogła wpłynąć na ewentualne pojawienie się i nasilenie odczynów popromiennych i objawów toksyczności hematologicznej. Wpływ innych czynników ryzyka wystąpienia odczynów popromiennych w tkankach zdrowych opisano dla obu grup badanych powyżej. Nasi-

Tabela 41. Struktura drzewa w opisie tabelarycznym przedstawiająca węzły wraz ze predyktorami podziału i odpowiadającymi im wartościami podziału.

Węzeł	Lewa gałąź	Prawa gałąź	N	N w klasie 0	N w klasie 1	Przewidywana klasa	Predyktor podziału	Stała podziału	Kategoria podziału	Kategoria podziału
1	2	3	192	146	46	0	dawka całkowita w punkcie P (pęcherz moczowy)	75,2 Gy	2	3
2	4	5	175	139	36	0	wiek	72 lata		
4	6	7	164	135	29	0	poziom hemoglobiny			
6			5	2	3	1				
7	8	9	159	133	26	0	całkowity czas leczenia	39 dni		
8			3	1	2	1				
9	10	11	156	132	24	0	wiek	41 lat		
10			32	23	9	0				
11	12	13	124	109	15	0	całkowity czas leczenia	117 dni		
12	14	15	121	108	13	0	dawka całkowita na środek miednicy	88,2 Gy		
14	16	17	81	69	12	0	dawka całkowita na środek miednicy	87,2 Gy	Nie	
16	18	19	80	69	11	0	cukrzyca			
18	20	21	72	64	8	0	dawka całkowita w punkcie R (odbytnica)	67,9 Gy		
20			49	41	8	0				
21			23	23	0	0				
19			8	5	3	0				
17			1	0	1	1				
15			40	39	1	0				
13			3	1	2	1				
5			11	4	7	1				
3			17	7	10	1				



Rycina 28. Ważność predyktorów tworzących strukturę drzewa klasyfikacyjnego.

lenie działań niepożądanych związanych z prowadzonym leczeniem skojarzonym (radiochemioterapią) może mieć związek z dawką leku cytostatycznego, jaką otrzymały chore podczas leczenia. Dawka cisplatyny, jaką otrzymały chore w grupie RCHT, jest proporcjonalna do liczby otrzymanych kursów chemioterapii.

Dla oceny wpływu dawki cisplatyny na nasilenie odczynów hematologicznych oraz wczesnych i późnych odczynów popromiennych w odbyticy i pęcherzu moczowym u chorych otrzymujących radiochemioterapię (RCHT) przeprowadzono analizę, której wyniki opracowano statystycznie i przedstawiono poniżej. W tym celu chore podzielono na trzy podgrupy ze względu na liczbę otrzymanych kursów chemioterapii. Pierwszą podgrupę stanowiły 24 chore (18,5%), które otrzymały od 1 do 4 kursów chemioterapii, drugą pod-

Tabela 42. Macierz przewidywanych (wiersze) x obserwowanych (kolumny) przypadków na podstawie powyższego drzewa do klasy 0, tj. grupy chorych z brakiem wczesnego odczynu popromiennego w pęcherzu moczowym i klasy 1, tj. chorych z odczynem popromiennym na całej grupie chorych RT N = 192.

	Klasa 0	Klasa 1
0	131	21
1	15	25

procent błędnej klasyfikacji 18,8%

grupę 41 chore (31,5%), którym podano 5 serii chemioterapii. W trzeciej grupie znalazły się 65 chore (50,0%), którym podano cisplatynę 6 lub 7 razy. W pierwszym etapie oceniono (posługując się testem chi-kwadrat) wpływ liczby podanych kursów chemioterapii (w podziale na trzy podgrupy), na poziom wartości hemoglobiny, leukocytów, granulocytów i płytek krwi u chorych w trakcie prowadzonej radio-

chemioterapii (RCHT). Wyniki przedstawiono w tabeli 38 na stronie 173.

Analiza wykazała istnienie zależności pomiędzy dawką cisplatyny (wyrażoną liczbą kursów chemioterapii) a poziomem badanych parametrów hematologicznych. Wykazano spadek poziomu leukocytów we krwi obwodowej w zależności od dawki otrzymanej cisplatyny. Opisany spadek liczby leukocytów był istotny statystycznie ($p=0,012$). W stosunku do pozostałych parametrów: poziomu hemoglobiny, granulocytów i płytek krwi, wpływ liczby kursów chemioterapii nie miał istotnego znaczenia. Należy zauważyć, że spośród wyżej wymienionych, wykazano wpływ dawki leku na poziom granulocytów, jednak bez znamienności statystycznej ($p=0,174$).

Kolejna analiza dotyczyła oceny wpływu liczby podanych kursów chemioterapii na wystąpienie i nasilenie wczesnych i późnych odczynów popromiennych w odbyticy i pęcherzu moczowym grupie RCHT. Analiza nie wykazała istotnego statystycznie wpływu liczby podanych kursów chemioterapii na wystąpienie odczynów popromiennych w odbyticy ($p=0,391$), a także w pęcherzu moczowym ($p=0,812$).

5.5.5. Analiza czynników wpływających na odczyny popromienne techniką drzew klasyfikacyjno-regresyjnych

W dalszym poszukiwaniu czynników i ich wpływu na wystąpienie odczynów popromiennych u chorych leczonych promieniami jonizującymi posłużono się jedną z technik data-mining (złębienia danych), a mianowicie techniką drzew klasyfikacyjno-regresyjnych C & RT, metodą najbardziej przydatną w badaniach medycznych ze względu na brak jakichkolwiek wstępnych założeń co do rozkładu danych. Technikę tę (złębienie dawek) definiuje się jako proces automatycznego lub półautomatycznego badania dużej liczby danych w celu znalezienia istotnych zależności, wzorców i reguł. Należy podkreślić fakt, że wnioski uzyskiwane metodą złębienia danych mają charakter indukcyjny. Oznacza to, że u źródła tworzonych modeli nie tkwią apriorycznie przyjęte lub oszacowane teorie, lecz sama struktura danych.

Do analizy tą metodą wybrano szereg czynników mogących mieć wpływ na wystąpienie odczynów popromiennych w zdrowych narządach, takich jak odbytница i pęcherz moczowy. Wybrano do analizy następujące czynniki: dawki sumaryczne promieniowania jonizującego otrzymane przez chore w części środkowej miednicy, w punktach referencyjnych „R” (odbyticy) i „P” (pęcherzu moczowym) oraz dawki otrzymane z brachyterapii w punkcie „A”. Następnymi badanymi czynnikami były: wiek, poziom hemoglobiny, całkowity czas leczenia oraz obecność u chorych cukrzycy. Analizę przeprowadzono dla wczesnych odczynów popromiennych, ponieważ ograniczały się one do 1 i 2 stopnia nasilenia w obu badanych grupach i tym samym zawarte informacje są mniej rozproszone w porów-

naniu do sytuacji z odczynami późnymi, gdzie zanotowano odczyny w stopniach od 1 do 4, w tym małe liczebności chorych w stopniach 3 i 4.

Spośród badanych modeli drzew klasyfikacyjnych zwracają uwagę dwa, z których pierwszy analizuje wpływ czynników ryzyka na występowanie wczesnych odczynów popromiennych w odbytnicy u chorych otrzymujących radiochemioterapię (RCHT), drugi natomiast odnosi się do odczynów w pęcherzu moczowym w grupie wyłącznie napromienianej (RT). W obu modelach procent błędnie zakwalifikowanych przypadków nie przekraczał 20% badanych chorych. Trudno jednak oczekiwać modelu zbliżonego do ideału (bardzo mały procent błędnych kwalifikacji) w przypadku analizy odczynów popromiennych, na których wystąpienie składa się wiele przyczyn (stąd analiza wielu danych czynników). Modele pozwalały jednak wskazać na wagę wpływu poszczególnych czynników na wystąpienie wczesnych odczynów popromiennych.

Jako pierwsza została zaprezentowana struktura drzewa (ryc. 25, str. 173, tab. 39, str. 174) dla ośmiu predyktorów – czynników ryzyka i wczesnych odczynów popromiennych w odbytnicy w grupie chorych otrzymujących radiochemioterapię (RCHT).

Na podstawie analizy struktury drzewa można stwierdzić, że pierwszy poziom podziału wykorzystuje zmienną – dawka całkowita na środek miednicy, do podziału wierzchołka 1 (116 przypadków) na dwa wierzchołki 2 i 3. Daje to regułę decyzyjną: jeśli dawka na środek miednicy jest wyższa od 94,5 Gy, to chore są kwalifikowane do klasy 1 (z odczynami) – wierzchołek 3. Wierzchołek 2 (114 przypadków), który uwzględnia czynnik dawki całkowitej w punkcie R – odbytnicy, nie jest „czysty” i zawiera 90 przypadków w klasie 0 (bez odczynów) i 24 w klasie 1 (z odczynami). Podlega on dalszemu podziałowi na wierzchołek 4 i 5. Wierzchołek 5 został zakwalifikowany do klasy 0 jako „czysty” (18 chorych bez odczynów popromiennych). Wierzchołek 4 (reprezentuje go predyktor – całkowity czas leczenia) podlega dalszemu podziałowi na wierzchołki 6 (wiek) i 7 zakwalifikowany do klasy 0, z dziewięcioma błędnymi przypadkami na 19. Kolejne elementy struktury drzewa to wierzchołki 9, 11, 13, 14, 17, 19, którym odpowiadają określone, badane czynniki ryzyka.

Wynik końcowy analizy wytworzonego drzewa przedstawiono w tabeli 40 na stronie 174. Jak wynika z analizy tabeli, wytworzone drzewo sklasyfikowało prawidłowo w klasie 0 (bez odczynów) 100% przypadków, natomiast w klasie 1 (z odczynami) tylko 19,7%. Ogólnie zatem prawidłowy poziom klasyfikacji realizowany przez drzewo wynosi 81,9 %.

Na podstawie ryciny 26 można stwierdzić, że ważnym predyktorem dla wczesnych odczynów popromiennych w odbytnicy dla chorych leczonych metodą radiochemioterapii okazał się całkowity czas leczenia oraz dawki całkowite w punktach P (pęcherzu moczowym) i R (odbytnicy). W modelu nie uwzględniono takich czynników, jak cukrzyca, poziom hemoglobiny i wiek, zostały one

uznane za mało istotne.

Następną analizę przeprowadzono dla wczesnych odczynów popromiennych w pęcherzu moczowym w grupie RT. Analiza struktury drzewa prowadzi do wyłonienia 21 reguł decyzyjnych (rycina 27, str. 175 i tabela 41, str. 175) uwzględniających większość czynników badanych.

Skonstruowano drzewa dla tej grupy chorych (RT) odmiennie od uprzednio analizowanej (dla grupy RCHT). Najsilniejszym predyktorem dla odczynów w pęcherzu moczowym okazał się wiek, następnie dawka promieniowania w pęcherzu moczowym (punkt P) oraz dawka całkowita otrzymana przez chore na środek miednicy. Zwraca uwagę niewielkie znaczenie cukrzycy i dawki z brachyterapii w punkcie „A” jako czynników oddziałujących na występowanie odczynów popromiennych (ryc. 28, str. 176).

Zbiorną analizę omawianego drzewa klasyfikacyjnego przedstawiono w tabeli 42 (str. 176).

Jak wynika z tabeli 42, wytworzone drzewo sklasyfikowało prawidłowo 87,0% przypadków w klasie 0, czyli bez odczynów popromiennych, natomiast w klasie 1 z odczynami popromiennymi tylko 54,3%. Ogólny poziom prawidłowej klasyfikacji jest zadowalający i wynosi 81,2%.

6. Dyskusja

6.1. Skuteczność radiochemioterapii chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy

Rak szyjki macicy jest czwartym pod względem częstości występowania nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce i najczęstszym nowotworem złośliwym narządu rodowego [200]. Stale utrzymuje się wysoka śmiertelność wśród chorych z powodu tego nowotworu. W Polsce odsetek 5-letnich przeżyć wynosi około 50% i jest znacznie niższy od tego wskaźnika w rozwiniętych krajach Europy (61,8% w okresie od 1985 do 1989 r.) [8]. Podstawową przyczyną gorszych wyników leczenia w Polsce jest to, że przeważają chore w zaawansowanych stopniach klinicznego rozwoju choroby w momencie rozpoznania choroby. U ponad 50% chorych w momencie rozpoznania stwierdza się chorobę w stopniu IIIB klinicznego zaawansowania i wyższym.

Porównując te dane z wynikami cytowanymi w licznych pracach poświęconych analizie skuteczności leczenia raka szyjki macicy w USA, Kanadzie i Europie Zachodniej, stwierdza się znaczne różnice w liczebności grup kobiet objętych badaniami w zależności od stopnia klinicznego zaawansowania choroby w momencie rozpoznania (na korzyść stopni IA do IIA), z tymi, jakie występują w Polsce. W dużym opracowaniu porównawczym Morrisa i wsp. [112], obejmującym 403 chore leczone z powodu raka szyjki macicy (1990-1997), odsetek pacjentek w III i IV stopniu zaawansowania klinicznego nowotworu wynosił 30%. W innym badaniu, Pearceya i wsp. [126], obejmującym 253 pacjentki w Kanadzie, w IIIB i IVA stopniu zaawansowania choroby stwierdzono 8% badanych.

Dla porównania: w Polsce odsetek chorych w wyższych stopniach zaawansowania choroby znacznie przekracza 50% [200]. Jest oczywiste, że obok innych czynników (takich jak: wiek chorych, wielkość guza, typ histologiczny raka, stopień zaawansowania nowotworu, jednostronne lub dwustronne występowanie przerzutów w węzłach chłonnych), stopień klinicznego zaawansowania raka w momencie rozpoznania choroby jest bardzo istotny i od niego w znacznym stopniu zależy skuteczność leczenia. O wadze problemu świadczyć może fakt, że w okresie od 1995 do 1997 roku oraz od 1999 do 2002 roku objęto badaniami 337 chorych leczonych w Wielkopolskim Centrum Onkologii, wszystkie w IIIB stopniu zaawansowania choroby. Znaczy to, że w ciągu 4 lat rozpoznano i leczono ponad 5 razy więcej pacjentek w IIIB stopniu zaawansowania klinicznego według FIGO niż podczas okresu 7 lat objętego badaniem Morrisa i ponad 15 razy więcej niż w badaniach Pearceya.

Tak duża liczba chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym na szyjce macicy na pewno wpływa negatywnie na wyniki leczenia, co znajduje odzwierciedlenie w niższych niż w innych rozwiniętych krajach odsetkach 5-letnich przeżyć. Aby poprawić wyniki leczenia, należy spełnić wiele warunków, a przede wszystkim podwyższyć odsetek wczesnego wykrywania choroby. Dopóki nie poprawi się warunków przeprowadzania skriningu, problem leczenia chorych z zaawansowanym rakiem szyjki macicy będzie stale aktualny. Tym bardziej, że obserwowany niewielki spadek zachorowalności, notowany od lat sześćdziesiątych XX wieku, uległ zahamowaniu w ostatnich latach [30].

Jednym z najważniejszych elementów postępowania z chorymi na raka szyjki macicy w wysokim stopniu zaawansowania klinicznego jest wybór metody leczenia. W procesie poszukiwania rozwiązań tego problemu wykonano wiele analiz porównawczych wyników leczenia przy zastosowaniu takich metod, jak: leczenie chirurgiczne, radykalna radioterapia oraz radioterapia skojarzona z innymi metodami, na przykład chemioterapią.

Wyniki leczenia raka szyjki macicy przy zastosowaniu uznanych metod terapeutycznych, takich jak chirurgia i radioterapia, niestety, nie są zadowalające. Wynika to głównie z zaawansowania procesu nowotworowego. Z tego powodu większość chorych z rakiem szyjki macicy wymaga leczenia promieniami jonizującymi, zarówno w leczeniu skojarzonym z innymi metodami, jak i samodzielnie. Podejmowano wiele prób poprawy skuteczności radioterapii poprzez podnoszenie dawek w teleterapii lub brachyterapii, co nie spowodowało znaczącej poprawy wyleczalności, natomiast powiększyło liczbę powikłań ze strony zdrowych tkanek i narządów. [110,128,132,134]. Inne sposoby, mające poprawić wyniki leczenia, polegały na poprawie utlenowania komórek guza nowotworowego poprzez leczenie niedokrwistości, napromienianie w nadciśnieniu tlenowym, stosowaniu radiouczulaczy czy promieniowania o wysokim współczynniku liniowego przenoszenia energii [5,33,42,105,121,194]. Poprawę wyników radioterapii

można także wiązać z udoskonaleniem technik radioterapii opartej na wizualizacji guza nowotworowego (GTV), takich jak technika konformalna (dostosowawcza) czy IMRT – modulacja intensywności dawki w wiązce promieniowania jonizującego [134,4].

W ostatnich latach badana jest hipoteza zakładająca, że istotnym postępem w leczeniu chorych z rakiem szyjki macicy może być metoda kojarzenia chemioterapii z radykalną radioterapią. Dotąd przeprowadzono szereg kontrolowanych badań klinicznych, oceniających skuteczność leczenia skojarzonego chorych z rakiem szyjki macicy w różnych stopniach zaawansowania klinicznego raka przy użyciu leków cytostatycznych wymagających różnych schematów leczenia [22,85,112, 126,136,158,177,180,181,185,196].

Na podstawie opublikowanych wyników randomizowanych badań klinicznych oraz kilku poważnych metaanaliz można przyjąć, że, zastosowanie leczenia skojarzonego stanowi zachęcającą alternatywę dla innych metod leczenia, głównie dla radykalnej radioterapii i chirurgii skojarzonej z radioterapią. Poniżej przedstawiono kilka najbardziej reprezentatywnych dla postawionej tezy prac. Aby wykazać zalety skojarzonego leczenia raka szyjki macicy, najczęściej porównywano wyniki tej metody z wynikami leczenia metodą radykalnej radioterapii.

Green i wsp. [50,95] dokonali metaanalizy dziewiętnastu randomizowanych badań klinicznych dotyczących skojarzonego leczenia z udziałem chemioterapii i radioterapii chorych z rakiem szyjki macicy w stopniach zaawansowania od IB do IVA. Analiza obejmująca 4580 chorych wykazała, że przeżycie całkowite w grupie chorych otrzymujących radiochemioterapię było o 12% wyższe niż w grupie chorych otrzymujących radykalną radioterapię; przeżycie bezobjawowe u tych chorych także było wyższe o 16%. Jak wynika z tego porównania, najwyższą korzyść z leczenia skojarzonego uzyskiwały chore we wczesnych stopniach (stopień I i II wg FIGO) zaawansowania choroby.

Wyniki większości randomizowanych badań klinicznych (podobnie jak w pracy Greena i wsp.) wskazują na poprawę efektów leczenia raka szyjki macicy dzięki zastosowaniu leczenia skojarzonego chemioterapii z radykalną radioterapią. Najbardziej reprezentatywne wydają się dwa badania: RTOG 90-01 i NCIC (RTOG – The Radiation Therapy Oncology Group; NCIC – The National Cancer Institute of Canada), których celem było porównanie wyników radiochemioterapii opartej na cisplatynie (40 mg/m²/jedyn raz w tygodniu) z radykalną radioterapią. W badaniu RTOG 90-01 [212] 5-letnie przeżycie chorych, u których przeprowadzono radiochemioterapię, wynosiło 73% i było wyższe aniżeli przeżycie leczonych wyłącznie napromienianiem, wynoszące 58% (p=0,004). Na uwagę i szczególne podkreślenie zasługuje fakt stosunkowo małej grupy chorych zakwalifikowanych do badań z zaawansowaną postacią raka szyjki macicy w stopniu III i IV (na 386 badanych zakwalifikowano 58 chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym w grupie leczonych radiochemioterapią i 59 chorych w grupie leczo-

nych wyłącznie radioterapią). Przeżycie pięcioletnie w grupie chorych z zaawansowaną chorobą nowotworową (w stopniu III i IV) było wyższe u chorych leczonych metodą skojarzoną (63%) niż wśród leczonych wyłącznie radioterapią (59%). Różnice pomiędzy obu grupami nie były jednak istotne statystycznie ($p=0,44$). Istotnym wydaje się także to, że chore otrzymujące wyłącznie radioterapię (zakwalifikowane do tego badania) otrzymywały dodatkowe napromienianie na okolicę przyaortalnych węzłów chłonnych, co różniło je od kobiet leczonych wyłącznie metodą radiochemioterapii. Lepsze wyniki leczenia metodą radiochemioterapii aniżeli wyłącznie radioterapią w tym badaniu wykazano szczególnie w grupie kobiet z niższymi stopniami zaawansowania choroby (stopnie IB, IIA, i IIB wg FIGO) ($p=0,0002$). Wydaje się, że to właśnie rzutowało na uzyskane wyniki dla całej badanej grupy chorych.

Zbyt mała liczebność grup chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym szyjki macicy, którą zakwalifikowano do tego badania (RTOG 90-01) nie pozwalała na sformułowanie ostatecznych i przekonujących wniosków w zakresie wyższości radiochemioterapii jako metody leczenia tych chorych (w stopniu III i IV) w porównaniu z radykalną radioterapią. W odróżnieniu do tych danych wyniki przedstawione w rozprawie habilitacyjnej, oparte na wynikach leczenia większej grupy chorych, a mianowicie 130 chorych otrzymujących radiochemioterapię i 207 chorych leczonych wyłącznie radioterapią, wszystkie chore w IIIB stopniu klinicznym zaawansowania raka według FIGO, pozwalają na lepszą i bardziej obiektywną ocenę porównawczą skuteczności leczenia obiema metodami.

W drugim z wymienionych powyżej randomizowanych badań – NCIC [126] porównano wyniki leczenia 127 chorych otrzymujących radiochemioterapię opartą na cisplatynie z efektami leczenia wyłącznie radioterapią grupy 126 chorych. Analiza potwierdziła wyższe przeżycie 3- i 5-letnie w grupie leczonych metodą skojarzoną. W grupie leczonych metodą skojarzoną przeżycie 3-letnie wynosiło 69%, a 5-letnie – 66%. W grupie leczonych wyłącznie radykalną radioterapią odsetki przeżyć były niższe i wynosiły odpowiednio: 63% i 58%, ale różnice nie były istotne statystycznie ($p=0,42$). Podobnie jak w poprzednio analizowanym badaniu (RTOG 49-01), grupa chorych w IIIB stopniu zaawansowania choroby była nieliczna. Na 127 chorych zakwalifikowanych do analiz porównawczych pięcioletnie przeżycie wykazano dla 7 na 9 chorych w każdej grupie.

Podobnie jak w podanych wyżej opracowaniach, celem badań, które zostały przedstawione w niniejszym opracowaniu, była ocena skuteczności radiochemioterapii u chorych z rakiem szyjki macicy. Aby uniknąć problemów związanych z właściwą oceną statystyczną badanego materiału, do badań porównawczych skuteczności radiochemioterapii i radioterapii zakwalifikowano tylko chore w IIIB stopniu zaawansowania choroby oraz oparto się na dużej liczbie chorych (337, z których 130 poddano metodzie leczenia skojarzonego opartego na cisplatynie i radykalnej

radioterapii). Tak dobrany materiał pozwolił na wykreślenie krzywych przeżycia oszacowanych metodą Kaplana-Meiera dla chorych z obu porównywanych grup. Dla porównania obu krzywych posłużono się specjalnie przeznaczonymi do rozwiązania tego problemu testami: Wilcoxon w modyfikacji według Gehana, Peto&Peto i testem log-rank. Wyniki tak przeprowadzonej analizy porównawczej – krzywe przeżycia – potwierdziły wyższość metody leczenia skojarzonego nad metodą leczenia wyłącznie radioterapią u chorych z zaawansowanym rozwojem raka szyjki macicy ($p=0,001$ wg testu Wilcoxon). Ponadto, analizując krzywą przeżycia w grupie chorych leczonych wyłącznie metodą radioterapii, można stwierdzić, że 25% chorych umiera po około półtora roku, 50% po około pięciu latach. Porównując krzywe przeżycia (rycina 4, strona 153) – predykcyjną, odpowiadającą prawdopodobieństwu przeżycia w grupie chorych leczonych metodą radiochemioterapii, z krzywą przeżycia dla chorych z grupy radioterapii, stwierdzono poprawę pięcioletniego przeżycia w grupie radiochemioterapii o 20% w porównaniu z przeżyciem w grupie leczonej wyłącznie radioterapią. Jak wynika z danych zawartych w tabeli 14 na stronie 152, pięcioletnie prognozowane przeżycia w grupie leczonej radiochemioterapią wynosiło 70% (91 chorych) i było istotnie wyższe aniżeli w grupie leczonej radioterapią (103 chore, co stanowi 49,8% ogółu leczonych w tej grupie).

Poza wykazaniem lepszych rezultatów leczenia w postaci wyższego odsetka 5-letnich przeżyć chorych leczonych metodą skojarzoną, co (zważywszy na sposób statystycznego udokumentowania danych) wpisuje się jako bardzo przekonujący głos popierający skojarzoną metodę leczenia raka szyjki macicy (podobnie jak w kilku badaniach poddanych metaanalizie przez Greena i wsp.) z tą różnicą, że tamte opracowania potwierdzały korzystne znaczenie tej metody głównie u chorych we wczesnych stadiach rozwoju choroby (od IB – IIA wg FIGO). Wyniki leczenia w wyższych stopniach klinicznego zaawansowania raka szyjki macicy, na jakich oparto analizę w tych opracowaniach, nie są już takie optymistyczne. W tym miejscu należy podkreślić, że wykazana w badaniach własnych 20-procentowa różnica na korzyść 5-letnich przeżyć u chorych leczonych metodą skojarzoną w IIIB stopniu zaawansowania choroby jest większa niż uzyskane różnice dla chorych we wczesnych stadiach rozwoju choroby, zarówno w badaniu RTOG 90-01 (15% dla całej grupy i 5% dla chorych z zaawansowanym rakiem szyjki macicy) i badaniu NCIC (3% dla przeżyć 3-letnich i 5% dla przeżyć 5-letnich).

Uzyskany wynik 5-letnich przeżyć (o 20% lepszy w metodzie skojarzonego leczenia niż samodzielnej radioterapii chorych na raka szyjki macicy) wśród chorych w IIIB stopniu zaawansowania choroby stanowi przesłankę do wdrożenia tej metody leczenia w zaawansowanym raku szyjki macicy. Ponadto stwarza nadzieję, że przy zastosowaniu tej metody w niższych stopniach zaawansowania choroby można się spodziewać wyników jeszcze lepszych, także w opar-

ciu o analizy porównawcze Greena i innych opracowaniach znanych z piśmiennictwa. Jeśli tak, to może pojawić się potrzeba porównania skuteczności leczenia tą metodą we wczesnych stopniach zaawansowania raka szyjki macicy z wynikami leczenia operacyjnego, opartego głównie na wykonaniu radykalnego wycięcia macicy wraz z węzłami chłonnoymi, z uwzględnieniem ryzyka powikłań tak rozległej operacji. Wyniki analizy porównawczej tych metod będą mogły stanowić przyczynek do kolejnego przeanalizowania wytycznych leczenia raka szyjki macicy również we wczesnych stadiach jego rozwoju.

W problematykę wpływu radiochemioterapii na wyniki leczenia chorych we wczesnych stopniach zaawansowania raka szyjki macicy (stopień I) z niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi (wielkość guza, przerzuty w węzłach i inne) wpisują się dwa randomizowane badania przeprowadzone przez The Gynecologic Oncology Group – GOG 123 i Southwest Oncology Group – SWOG 8797. Badania dotyczyły chorych leczonych metodą radiochemioterapii lub wyłącznie radioterapii w skojarzeniu z zabiegiem operacyjnym. Wykazały one wyższą skuteczność radiochemioterapii. Badanie GOG 123 [85] obejmowało analizę chorych w IB2 stopniu klinicznego zaawansowania według FIGO, leczonych w pierwszym etapie radiochemioterapią (cisplatyna 40 mg/m²) lub radioterapią, a następnie operowanych (zewnętrznowątrobową histerektomią). Lepsze wyniki zanotowano u chorych poddanych radiochemioterapii w porównaniu z chorymi, u których zastosowano wyłącznie radioterapię. Różnice były istotne statystycznie ($p=0,008$). Podobnie korzystniejsze okazało się stosowanie radiochemioterapii jako metody uzupełniającej po radykalnym leczeniu operacyjnym w przypadkach stwierdzenia niekorzystnych czynników prognostycznych w materiale pooperacyjnym (badanie SWOG 8797) [136]. Zastosowanie radiochemioterapii istotnie było skuteczniejsze w porównaniu z zastosowaniem wyłącznie radioterapii w tych przypadkach ($p=0,01$).

Na podstawie przeprowadzonych badań własnych bardzo trudno jest się ustosunkować do wyników powyższych badań głównie z powodu całkowicie różnego materiału, a także schematów leczenia. Wspólną cechą badań własnych i wymienionych powyżej jest to, że w obu badaniach porównywano skuteczność metod: radiochemioterapii i radioterapii. W tym aspekcie można stwierdzić, że badania własne potwierdziły wyższą skuteczność stosowania metody radiochemioterapii w porównaniu z radioterapią. Dlatego też, jeśli metoda radiochemioterapii sprawdza się u chorych z wyższymi stopniami zaawansowania klinicznego rozwoju raka, to również rokuje nadzieję, że jej zastosowanie przyczyni się do poprawy wyników leczenia także u chorych we wczesnych stopniach rozwoju choroby. Jeśli wyniki radiochemioterapii wczesnego raka szyjki macicy okażą się lepsze niż wyniki radykalnej operacji (z uzupełniającym napromienianiem), może to zmienić podejście do leczenia operacyjnego raka szyjki macicy.

Na podstawie opisanych powyżej wyników badań porów-

nawczych w aspekcie skuteczności leczenia raka szyjki macicy pomiędzy radykalną radioterapią i metodą skojarzoną – radiochemioterapią można wskazać na wyższość tej drugiej metody leczenia. Należy jednak zauważyć, że radiochemioterapia jest metodą stosunkowo nową, stąd też pełna ocena wszystkich aspektów wynikających z jej zastosowania (5-letnie przeżycia, zła tolerancja leczenia, zwiększona anemizacja tkanek, zaburzenie czynności nerek i/lub wątroby, małopłytkowość, powikłania późne, a także całkowity koszt leczenia) wymaga jeszcze pewnego czasu i przeprowadzenia większej liczby programów badawczych – najlepiej wieloośrodkowych. Nie ulega bowiem wątpliwości, że zarówno leczenie promieniami jonizującymi, jak i chemioterapia, niezależnie od siebie, mogą być przyczyną wystąpienia niekorzystnych objawów ze strony zdrowych tkanek i narządów.

Wyniki radykalnej radioterapii chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy w Wielkopolskim Centrum Onkologii i na świecie

Fakt uzyskania lepszych wyników leczenia przy zastosowaniu radiochemioterapii u chorych z zaawansowanym w IIIB stopniu zaawansowania raka szyjki macicy w porównaniu z leczonymi wyłącznie radykalną radioterapią, wymaga głębszej analizy, mającej na celu wykazanie, czy stosowana w badaniu metoda radioterapii jest prowadzona prawidłowo, a wyniki leczenia porównywalne z uzyskiwanymi na świecie. Jest oczywiste, że w przypadku uzyskiwania gorszych niż w innych ośrodkach onkologicznych wyników leczenia uznana i dobrze opisaną metodą radioterapii, wyższe pięcioletnie przeżycia chorych leczonych radiochemioterapią mogłyby świadczyć nie tylko o jej wyższości, ale także o niskim poziomie skuteczności leczenia metodą radioterapii w naszym ośrodku. Dlatego wydaje się konieczne porównanie naszych wyników leczenia tą metodą z wynikami uzyskiwanymi w innych, uznanych ośrodkach onkologicznych na świecie.

Analizując wyniki leczenia przy zastosowaniu wyłącznie radioterapii u chorych z zaawansowanym rakiem szyjki macicy w stopniu klinicznym IIIB, prezentowanych w licznych opracowaniach i badaniach naukowych, należy stwierdzić, że są one bardzo zróżnicowane i mieszczą się w szerokim przedziale od 25% do 50% 5-letnich przeżyć [6,49,67,130,134]. Niepowodzenia leczenia (niewyleczenie lub wznowu w miednicy mniejszej), także dotyczą od 38% do 50% leczonych chorych Hanks i wsp. [57] przedstawili w „The pattern of care study” wyniki leczenia chorych z rakiem szyjki macicy w stopniu IIIB, oparte na danych dotyczących prawdopodobieństwa 5-letniego przeżycia, uzyskanych z wielu szpitali ogólnych w USA, zajmujących się leczeniem raka, i porównali je z wynikami leczenia uzyskanymi w referencyjnych amerykańskich ośrodkach onkologicznych. Wyniki 5-letnich przeżyć różniły się znacznie i wynosiły 28% w szpitalach ogólnych

i 60% w wybranych ośrodkach referencyjnych. Według cytowanych wyżej autorów tak duże różnice w wynikach leczenia mogą być związane z wieloma czynnikami, wśród których wymienić należy: status socjoekonomiczny leczonych chorych, rozległość choroby (przy tym samym stopniu klinicznym zaawansowania), technikę radioterapii i zróżnicowanie otrzymanej przez chore dawki promieniowania jonizującego.

W dużym europejskim badaniu przeprowadzonym przez French Cooperative Group pod przewodnictwem Horiot [67], w którym wzięło udział 1875 chorych z rakiem szyjki macicy w stopniu IIB, IIIB i IV, leczonych wyłącznie napromienianiem, uzyskano 5-letnie przeżycia u 70% chorych w IIB stopniu zaawansowania raka, u 45% chorych z IIIB i u 10% chorych w IV stopniu klinicznym według FIGO.

W Annual Report od wielu lat publikowane są analizy oparte na wynikach leczenia w wielu ośrodkach na całym świecie (w tym w Polsce) nowotworów narządów płciowych u kobiet. W ostatnim wydaniu [6] zebrano wyniki leczenia kobiet obejmujące okres od 1993 do 1995 roku. W grupie chorych z rakiem szyjki macicy w stopniu klinicznym IIIB według FIGO, u których stosowano wyłącznie radioterapię, pięcioletnie przeżycia wynosiły 46,4% (SD 2,4 – 3,6).

W przeprowadzonym przeze mnie badaniu w grupie 207 chorych, u których zastosowano wyłącznie radioterapię (szczegółowe warunki metody radykalnego napromieniania stosowanej w naszym ośrodku opisano w metodyce pracy), 5-letnie przeżycie uzyskano u 49,8% leczonych. Wynik ten jest porównywalny z wynikami uzyskanymi w referencyjnych ośrodkach onkologicznych w Ameryce i wyższy niż średni wynik 5-letnich przeżyć w Polsce (46,4%).

Dla pełniejszej oceny skuteczności radioterapii przeanalizowano losy chorych leczonych tą metodą (patrz tabela 16 na stronie 154 i ryc.6 na stronie 155). Spośród 207 chorych otrzymujących radioterapię 89 chorych przeżyło okres 5 lat bez objawów raka szyjki macicy, co stanowi 43,0% leczonych. Z objawami nowotworu przeżyło 14 chorych (6,8%), co pozwoliło zanotować w tej grupie 49,8% przeżycie całkowite. Z powodu raka zmarło 61 chorych (29,5%), a z innych przyczyn – 27 chorych (13,0%). Nie uzyskano informacji o losie 16 chorych, co stanowiło 7,7% spośród 207 ogółu leczonych w grupie RT. Uzyskane wyniki są bardzo zbliżone do prezentowanych w piśmiennictwie i reprezentujących uznane ośrodki onkologiczne w Ameryce i Kanadzie [32,41,126].

Integralną częścią oceny skuteczności radioterapii chorych na raka szyjki macicy jest analiza przyczyn niepowodzeń leczenia. Najczęstszą przyczyną niepowodzeń w grupie 207 chorych otrzymujących radioterapię było niewyleczenie lub wznowa nowotworu w miednicy. Sytuacja taka miała miejsce u 54 chorych (72,0%). Przerzuty odległe jako samodzielna przyczyna niepowodzenia wystąpiły u 11 chorych (14,7%). Przerzuty odległe, analizowane łącznie z niewyleczeniem lub wznową, stwierdzono u 10 chorych (13,3%). Jak z tego wynika, łącznie przerzuty odległe stwierdzono u 21 chorych

(28% niepowodzeń), najczęściej do kości – u 7 chorych oraz do płuc lub węzłów chłonnych – u 6 chorych w każdej grupie. Przerzuty do sutka stwierdzono u jednej chorej, a u jednej rozsiew drobnoguzkowy do jamy brzusznej. Na podstawie tych wyników można stwierdzić że, stosując odpowiednie metody statystyczne, że w badaniach własnych wykazano zasadność sugestii szeregu autorów odnośnie czynników mogących mieć wpływ na losy chorych a także na niepowodzenia radioterapii [127,129].

Zestawiając wskaźniki skuteczności leczenia uzyskane w uznanych ośrodkach onkologicznych na świecie z analogicznymi w Wielkopolskim Centrum Onkologii, w którym przeprowadzono leczenie radioterapią w grupie 207 chorych, można uznać, że stosowane procedury, wyposażenie sprzętowe i wyniki leczenia w postaci 5-letnich przeżyć (49,8%) są porównywalne i podobne do stosowanych i uzyskiwanych na świecie, a grupa chorych jest reprezentatywna dla dokonania porównań z chorymi leczonymi radiochemioterapią. Uzyskany wyższy procent – 70% – prognozowanych przeżyć pięcioletnich po zastosowaniu metody skojarzonej stanowi rzeczywisty postęp w leczeniu chorych na raka szyjki macicy w IIIB stopniu zaawansowania klinicznego.

Poziom poprawy wyników leczenia w aspekcie pięcioletnich przeżyć (około 20% różnicy na korzyść metody skojarzonej – radiochemioterapii), mimo zwiększenia ryzyka wystąpienia nietolerancji leczenia, a także pomimo wzrostu kosztów leczenia, stanowi rekomendację dla szerszego wdrożenia tej metody leczenia w ośrodkach zajmujących się leczeniem chorych z powodu raka szyjki macicy, szczególnie w zaawansowanych postaciach tej choroby w momencie jej rozpoznania.

Cytostatyki stosowane w radiochemioterapii raka szyjki macicy

Od wielu lat łączenie chemioterapii z radioterapią w leczeniu chorych z rakiem szyjki macicy ma zastosowanie w przypadku bardzo zaawansowanego procesu nowotworowego, leczenia wznów i/lub przerzutów odległych. W pracach badawczych oceniono około 50 leków cytostatycznych pod kątem ich skuteczności w leczeniu raka szyjki macicy. Stosowanie cytostatyków w monoterapii charakteryzowało się tylko odpowiedzią częściową, najczęściej trwającą stosunkowo krótko [203,205]. W ostatnich kilkunastu latach podejmowano badania, których celem była ocena leczenia skojarzonego zawierającego chemioterapię indukcyjną (neoadjuwantową), uzupełniającą (adjuwantową) i równoczesną w połączeniu z radioterapią lub leczeniem chirurgicznym, a także z obiema tymi radykalnymi metodami.

Ze względu na obiecujące wyniki przedstawione w literaturze dotyczącej leczenia skojarzonego w raku szyjki macicy, przeprowadzono wiele programów badawczych łączących te dwie metody leczenia, w których badano szereg cytosta-

tyków podawanych w różnych dawkach i schematach.

Wielu autorów podkreśla korzystną rolę cisplatyny w poprawie wyników leczenia przy zastosowaniu metody skojarzonej. Green i wsp. [50] przeprowadzili metaanalizę badań klinicznych, wśród których w ośmiu badaniach stosowano cisplatynę, natomiast w trzech pozostałych, wśród podawanych leków cytostatycznych nie było cisplatyny. Na podstawie analizy porównawczej stwierdzili wyższą skuteczność leczenia skojarzonego z udziałem cisplatyny w porównaniu z metodą leczenia bez jej udziału, jednakże różnica pomiędzy wynikami leczenia w obu grupach nie miała istotnego znaczenia statystycznego ($p=0,48$). Analiza powyższa nie wskazała także na najkorzystniejszy schemat leczenia chemicznego ($p=0,36$), a także na optymalną liczbę kursów chemioterapii ($p=0,06$).

Spośród innych badań na uwagę zasługują opracowania wyników leczenia przeprowadzonego przez badaczy związanych z The Gynecologic Oncology Group (badania GOG 120 i GOG 85). Badacze ci postawili sobie za cel ocenę skuteczności różnych schematów leczenia chemicznego w ramach skojarzonej terapii raka szyjki macicy. W badaniu GOG 120 Rose i wsp. [158] stwierdzili, że radiochemioterapia, oparta na cisplatynie podawanej cotygodniowo (40 mg/m^2) w połączeniu z radioterapią, lub cisplatyna wraz z 5 fluorouracylem (5-Fu) w schemacie co trzy tygodnie oraz hydroksymocznikiem w skojarzeniu z analogiczną do radioterapii w pierwszym ramieniu badania, pozwoliła na uzyskanie lepszych wyników leczenia aniżeli radiochemioterapia (trzecie ramię badania), w którym zastosowanym cytostatykiem był hydroksymocznik ($p=0,002$). W drugim z przytoczonych powyżej badań – GOG 85 – uzyskano podobne wyniki. W badaniu tym Whitney i wsp. [196] porównali skuteczność radiochemioterapii opartej na schemacie podawania cisplatyny oraz 5-Fu (fluorouracil) co 21 dni w skojarzeniu z radykalną radioterapią, z innym schematem leczenia skojarzonego, w którym lekiem cytostatycznym był hydroksymocznik. Lepsze wyniki leczenia uzyskano w grupie chorych otrzymującej cisplatynę i 5-Fu ($p=0,0018$). Zwraca uwagę fakt stwierdzenia korzystnego wpływu zastosowania w leczeniu skojarzonym zarówno cisplatyny, jak i schematu: cisplatyny i 5-Fu. Interesująca pozostaje odpowiedź na pytanie o znaczenie dodania 5 fluorouracilu do cisplatyny w radiochemioterapii raka szyjki macicy. Określenie znaczenia 5-Fu w leczeniu skojarzonym z radioterapią podjęto w badaniu przeprowadzonym przez Thomas i wsp. [183]. Wyniki dowiodły, że wyższe przeżycie stwierdzono u chorych leczonych metodą skojarzoną, w której podawano 5-Fu, w porównaniu z przeżyciami w grupie leczonej wyłącznie metodą radioterapii. Należy podkreślić, że ten pozytywny efekt leczenia skojarzonego (w tym badaniu) dotyczył tylko chorych w IB2 i IIB stopniach zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy, nie wykazano tego pozytywnego wpływu u chorych z bardziej zaawansowaną chorobą. Dodatkowo zaobserwowano ciekawy efekt wpływu sposobu frakcjonowania radioterapii na wynik leczenia skojarzonego: lepsze wyniki leczenia

zauważono u chorych otrzymujących napromienianie jedną frakcją dziennie niż u chorych napromienianych dwoma frakcjami dziennie.

Na podstawie tych danych można wnioskować, że w zaawansowanym raku szyjki macicy (stopień III i IV) rola 5-Fu jako monoterapii w leczeniu skojarzonym ma małe znaczenie. Stąd nie dziwi znacznie większe zainteresowanie i zaufanie do cisplatyny jako leku najskuteczniejszego w leczeniu skojarzonym w raku szyjki macicy, co przejawia się jej najczęstszym stosowaniem w praktyce.

We własnym badaniu klinicznym w leczeniu skojarzonym raka szyjki macicy zastosowano cisplatynę w dawce 40 mg/m^2 . Wybór cisplatyny wynikał z istotnej roli, jaką odgrywa ten lek w leczeniu chorych z rakiem szyjki macicy, co wykazano także na podstawie cytowanej literatury. Monoterapia cisplatyną jest dobrze tolerowana i zmniejsza ryzyko działań niepożądanych w porównaniu do terapii wielolekowej [157,169].

Innym zagadnieniem, równie istotnym, staje się wybór dawki cisplatyny i schematu jej podawania. Tego problemu dotyczą na przykład badania przeprowadzone przez Kallmon i wsp. [81] którzy, badając skuteczność cisplatyny w leczeniu skojarzonym, podjęli próbę ustalenia, który ze schematów podania równoważnej dawki cisplatyny – podawanej w schemacie co 21 dni, co 7 dni lub podawanej codziennie – charakteryzuje się najwyższą skutecznością. Schemat cotygodniowego podawania cisplatyny okazał się najkorzystniejszy, a skuteczność była analogiczna, jak w podawaniu leku codziennie.

Wybór optymalnej dawki cisplatyny w leczeniu skojarzonym jest zagadnieniem interesującym wielu badaczy zajmujących się leczeniem raka szyjki macicy. Można zacytować wyniki z wcześniejszych doniesień o metodzie skojarzonego leczenia w stadium IB i IIA raka szyjki macicy. Na uwagę zasługuje na przykład praca Parka i wsp. [122] Dotyczy ona 95 kobiet leczonych w Yonsei University in Seul, Korea, wśród których u 39 stosowano tylko radioterapię. 56 pacjentek otrzymało 100 mg/m^2 cisplatyny bądź 400 mg/m^2 carboplatyny przed pełnym kursem radioterapii z sumaryczną dawką 45 Gy. Wyniki leczenia porównano z wynikami w grupie 37 kobiet, u których stosowano tylko brachyterapię w sumarycznej dawce 39 Gy. Pozytywna odpowiedź na leczenie wykazało 95% kobiet, u których stosowano chemioterapię i radioterapię łącznie. Przeżycie trzydziestomiesięczne wykazano u 100% tak leczonych kobiet, u 90% kobiet leczonych chemioterapią oraz u 80% kobiet, u których stosowano tylko radioterapię.

Swoje wyniki badań dotyczących łączenia chemioterapii i radioterapii w raku szyjki macicy opublikowali też Polish i wsp. [147], Runowicz i wsp. [161], Souhami i wsp. [168] i Malfetano i wsp. [104]. Dawki i terminarz stosowania leku znacznie się różnią w zależności od ośrodka, który prowadzi badania: od 20 mg/m^2 w tygodniu w badaniach Polish i wsp. do 20 mg/m^2 dziennie przez 5 dni co 21 dni według Runowicza i wsp.

Śledząc problem zmian wysokości stosowanej dawki cisplatyny wraz z rozwojem metody skojarzonego leczenia raka szyjki macicy, należy podkreślić, że w ostatnich latach wysokość optymalnej dawki, określonej niezależnie przez wielu badaczy zajmujących się tym zagadnieniem, została ustalona na poziomie 40 mg/m² w cotygodniowych wlewach. Reprezentatywnym potwierdzeniem słuszności takiego stanowiska są wyniki badań opublikowane przez Rosa i wsp. [157] w pięciu badaniach klinicznych, w których dawka cisplatyny wynosiła od 200 mg/m² do 240 mg/m² w trakcie całego leczenia, co odpowiada dawce 40 mg/m² cisplatyny we wlewie cotygodniowym. Podobnie, we własnym badaniu, poddano analizie porównawczej wyniki leczenia chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym (IIIB), u których zastosowano w leczeniu skojarzonym cisplatynę w optymalnym cotygodniowym schemacie w dawce powszechnie uznanej za skuteczną i dobrze tolerowaną (40 mg/m²). Te założenia pozwalały na porównanie wyników leczenia chorych metodą skojarzoną (RCHT) z wynikami innych badaczy, a szczegóły porównań przedstawiono już wyżej.

Wnioski wynikające z porównań należy oceniać bardzo ostrożnie, bowiem w dostępnych publikacjach dotyczących wyników randomizowanych badań klinicznych grupa chorych z zaawansowanym procesem raka szyjki macicy w stopniu klinicznym IIIB jest zwykle mało liczna i tym samym mało reprezentatywna dla wyników osiąganych w całej badanej grupie. Ponieważ do badań własnych zakwalifikowano tylko chore w IIIB stopniu zaawansowania klinicznego, stwierdzona poprawa wyników leczenia metodą skojarzoną – radiochemioterapią, stanowi optymistyczny asumpt do podejmowania dalszych badań i wdrażania tej metody leczenia u chorych z bardzo zaawansowanym procesem nowotworowych szyjki macicy.

6.2. Czynniki prognostyczne u chorych na raka szyjki macicy oraz porównanie ich znaczenia w zależności od metody leczenia: RT i RCHT

Niezależnie od metody leczenia raka szyjki macicy w wyższych stopniach zaawansowania choroby na ostateczny efekt leczenia ma wpływ wiele dodatkowych czynników. Noszą one wspólną nazwę – czynników prognostycznych. Najczęściej klasyfikowane są do jednej z trzech grup: 1/ czynników populacyjnych (np. wiek), 2/ klinicznych (np. poziom hemoglobiny u chorych w trakcie leczenia, wielkość guza oraz stopień zaawansowania raka), 3/ terapeutycznych (np. dawki promieniowania jonizującego, całkowity czas leczenia i wiele innych). Szerzej opisano je w poprzednich rozdziałach pracy. Wszyscy badacze zajmujący się tą problematyką podzielają pogląd na temat istotnej roli tych czynników na końcowy efekt leczenia, jak i na to, że ich rola jest bardzo trudna do obiektywnej oceny, głównie ze względu na ich wzajemny na siebie wpływ

[137,94,103,107].

Stopień zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy

Wśród wielu czynników wpływających na wyniki leczenia chorych z rakiem szyjki macicy dominującym jest stopień klinicznego zaawansowania nowotworu. Koreluje on z innymi czynnikami mającymi niezależny wpływ na przeżycie (mającymi niezależne znaczenie prognostyczne), takimi jak: wielkość guza nowotworowego, stopień naciekania przestrzeni limfatycznej i/lub krwionośnej, zajęcie przez nowotwór przymacicz, pochwy oraz obecności przerzutów nowotworowych w węzłach chłonnych. O tym, że jednym z najbardziej istotnych czynników prognostycznych jest stopień zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy, świadczą znane z piśmiennictwa [57,67,70,134] dane dotyczące procentowo wyrażonych 5-letnich przeżyć w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy: wynoszą od 95% do 100% dla chorych w stopniu IA oraz od 75% do 90% w stopniu IB, do 5% przeżyć w stopniu IV.

Podjęcie w przeprowadzonym przeze mnie badaniu analizy oceniającej skuteczność radiochemioterapii i samej radioterapii w grupie chorych w jednym – IIIB stopniu zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy – pozwoliło na ograniczenie innych, korelujących ze stopniem zaawansowania czynników prognostycznych na wyniki leczenia i obiektywniejszą ich ocenę w zakresie tego wpływu.

Innym czynnikiem, który wpłynął na ujednolicenie wybranej przeze mnie grupy badawczej, a tym samym umożliwił przeprowadzenie dokładniejszej analizy porównawczej wpływu innych czynników prognostycznych na efekt leczenia, było zakwalifikowanie do badania tylko chorych, u których rozpoznano raka płaskonabłonkowego (wszystkie 337 chore z obu grup: RCHT i RT).

Ujednolicenie grupy badawczej w zakresie czynnika, jakim jest stopień zaawansowania raka (do grup badawczych zakwalifikowano tylko chore w III stopniu klinicznym zaawansowania raka), stworzyło szczególne warunki dla podjęcia próby oceny niektórych, mających największe znaczenie czynników prognostycznych w zakresie ich wpływu na wyniki leczenia, a także porównano ich rolę z zależności od metody leczenia. Szczegółową listę czynników prognostycznych, w odniesieniu do których przeprowadzono głęboką analizę, wymieniono w tabelach 25 i 26 na stronach 159 i 161. Przed przeprowadzeniem głębszej dyskusji dotyczącej tych z nich, dla których wykazano istotne statystycznie wartości „p”, koniecznym wydaje się zwrócenie uwagi na to, czy występują różnice w zakresie istotnych czynników prognostycznych we wczesnych postaciach raka szyjki macicy (IB – IIA wg FIGO), a bardziej zaawansowanych (stopień IIB – IV wg FIGO) i jeżeli tak, to na czym te różnice polegają. Ma to znaczenie, bowiem na

podstawie analizy dotyczącej leczenia wyłącznie chorych w III stopniu zaawansowania klinicznego raka zamierzam porównać, czy zakwalifikowane do analizy przeze mnie czynniki prognostyczne stanowią podobny zbiór jak u innych badaczy tego zagadnienia, a także czy wykazują podobne znaczenie dla końcowego efektu leczenia.

Lista czynników prognostycznych mających największe znaczenie kliniczne, charakterystycznych dla pierwszej z wyżej wymienionych grup (chore z niskim zaawansowaniem nowotworu) obejmowała: wielkość guza, występowanie naciekania przymacic, kliniczny stopień zaawansowania choroby według FIGO, zajęcie przez raka podścieliska, typ nowotworu, stopień dojrzałości raka (G1-G3) i liczba węzłów chłonnych, w których stwierdzono przerzut [46,137,143].

W grupie chorych w III i IV stopniu klinicznego zaawansowania raka szyjki macicy, istotne okazały się podobne czynniki prognostyczne, jak w grupie chorych z mniejszym zaawansowaniem choroby, ale kolejność na liście ułożonej według znaczenia każdego z nich na wyniki leczenia, jest inna.

Typ histologiczny raka szyjki macicy

Ponieważ typ raka szyjki macicy jako istotny czynnik prognostyczny w podjętej przeze mnie pracy (poprzez zakwalifikowanie do badań tylko chorych z rakiem płaskonabłonkowym szyjki macicy) został ujednolicony dla całej badanej populacji, porównywanie tego czynnika w procesie analizy porównawczej stało się niemożliwe. O tym, że (gdyby populacja badawcza była zróżnicowana w zakresie typu nowotworu) ten czynnik prognostyczny ma znaczenie dla osiągnięcia dobrych wyników leczenia, przekonują liczne publikacje, w których (co również jest godne podkreślenia), stanowiska są podzielone [52,64,87,89,90,109]. Jako że w dalszej części dyskusji na temat typu nowotworu jako czynnika prognostycznego nie będzie już mowy, w tym miejscu chciałbym przytoczyć kilka, moim zdaniem reprezentatywnych, danych z piśmiennictwa.

W piśmiennictwie przeważa pogląd, iż wpływ typu raka szyjki macicy na wyniki leczenia jest zróżnicowany i trudno go jednoznacznie określić. W badaniach Hong i wsp. [63] stwierdzono występowanie raka płaskonabłonkowego u 94% badanych, a pięcioletnie przeżycia były lepsze u chorych z rakiem płaskonabłonkowym (66%) aniżeli u chorych z rakiem gruczolowym, dla których pięcioletnie przeżycie oceniono na 50%.

Grigsby i wsp. [53] analizując dużą populację chorych z rakiem szyjki macicy, uzyskali 68% pięcioletnich przeżyć w grupie 925 chorych z rakiem płaskonabłonkowym oraz 64,9% w grupie chorych z rakiem gruczolowym. Różnice w przeżyciach pomiędzy obu grupami nie okazały się istotne statystycznie ($p=0,34$). Podobny pogląd wyraża wielu autorów, zwracając uwagę na zbliżone przeżycia zarówno w grupie chorych z płaskonabłonkowym, jak i gruczolowym

rakiem szyjki macicy, po uwzględnieniu stopnia zaawansowania klinicznego, wielkości guza oraz dawki otrzymanej przez chore leczone promieniami jonizującymi (239. 34: 455).

Odmienne wyniki, które wskazują na lepsze rokowania w grupie chorych z rakiem płaskonabłonkowym, przedstawił Kjørstad [90]. W jego badaniu, opartym na dużej grupie chorych, uzyskano pięcioletnie przeżycia wynoszące 51% u 102 chorych z rakiem gruczolowym i 68% u 1900 chorych z rakiem płaskonabłonkowym.

Wybór czynników uznanych za znaczące dla efektu leczenia raka szyjki macicy celem przeprowadzenia badań mających na celu ustalenie ich wpływu na ten efekt, stanowi zawsze dość duży problem. Dla pewnego usystematyzowania danych dotyczących czynników prognostycznych w raku szyjki macicy, podzielono je na kilka grup. Najważniejsze to: grupa czynników populacyjnych (wiek, rasa, status socjoekonomiczny pacjentki), grupa czynników klinicznych (cechy histologiczne nowotworu, anemia u chorej i hypoksja guza, choroby towarzyszące) oraz grupa czynników charakteryzujących guz nowotworowy (wielkość, angiogeneza i unaczynienie, DNA i frakcje wzrostu guza, proces nasilenia apoptozy w guzie oraz markery odpowiedzi na promieniowanie, onkogeny komórkowe i markery biologiczne). Ponadto należy wziąć pod uwagę cały szereg czynników terapeutycznych, które jednocześnie można zaliczyć do czynników prognostycznych.

Szeroka analiza wszystkich wymienionych wyżej czynników prognostycznych przekracza ramy tego badania, nie jest też głównym celem pracy. Jednak dla ustalenia i porównania skuteczności stosowanych metod terapeutycznych w zaawansowanym raku szyjki macicy niemożliwe byłoby pominięcie oceny najważniejszych z nich. Nie można wykluczyć, że jeśli wpływ czynników prognostycznych będzie większy niż różnice wynikające z właściwości stosowanej i poddanej porównaniom metody leczenia, to porównanie będzie nieobiektywne albo całkowicie niemożliwe. Dlatego uzyskane wyniki z oceny wpływu różnych czynników prognostycznych wymagają pogłębionej dyskusji.

Pozostałe czynniki prognostyczne – porównanie wyników własnych z wynikami innych badań (modele jednowymiarowe)

Ponieważ praca opiera się na dwóch grupach badanych: pierwsza to chore leczone metodą wyłącznie radioterapii, a druga – chore leczone metodą radiochemioterapii, przeprowadzono analizę tych samych czynników prognostycznych w obu grupach, stosując jednowymiarowy i wieloczynnikowy model Coxa. Wyniki przedstawiono w tabelach od 25 do 28. Okazało się, że pomiędzy obiema grupami zanotowano różnice w zakresie czynników, które spełniały kryteria statystyczne czynników prognostycznych mających istotne znaczenie dla każdej z grup. W grupie RCHT statystyczną istotność uzyskały takie czynniki, jak: dawka na guz (w

punkcie „A”) z teleradioterapii, liczba kursów chemioterapii, stopień złośliwości G1 raka oraz bliskie istotności statystycznej – dawka z teleterapii na przymacicza. W grupie chorych leczonych wyłącznie radioterapią, statystyczną istotność wykazano dla takich czynników prognostycznych, jak: wiek chorej, dawka z brachyterapii w punkcie „A” oraz poziom hemoglobiny w trakcie leczenia. Wyniki podane wyżej stanowią efekt zastosowania wieloczynnikowego testu Coxa. W tej samej grupie (RT), stosując jednowymiarowy test Coxa, wykazano, że istotny wpływ na wyniki leczenia mają: wiek, poziom hemoglobiny w trakcie leczenia, naciek w przymaciczach, stopień zróżnicowania raka, dawka z teleradioterapii na przymacicza, dawka z brachyterapii w punkcie „A” i „B” oraz liczba frakcji brachyterapii. Należy wspomnieć, że wymienione modele Coxa zastosowano także dla wielu innych czynników z grupy czynników populacyjnych i klinicznych, jednak nie wykazały one należytej istotności statystycznej.

Wyniki badań własnych, można porównać z wynikami opublikowanymi przez Pedersena i wsp. [137]. Wykazał on bowiem (analizie poddał wpływ czynników prognostycznych w grupie chorych z rakiem szyjki macicy leczonych wyłącznie metodą radioterapii) istotny wpływ na pięcioletnie przeżycia takich czynników prognostycznych jak: stopień klinicznego zaawansowania raka według FIGO, stopień zróżnicowania nowotworu i wielkość guza. Stosując model wieloczynnikowy w tej samej grupie badawczej, wykazał istotne znaczenie takich czynników prognostycznych, jak: poziom hemoglobiny w czasie leczenia, stopień klinicznego zaawansowania raka według FIGO, stopień zróżnicowania nowotworu oraz wielkość guza. Podobieństwo samych czynników prognostycznych, dla których wykazano ich wpływ na pięcioletnie przeżycie chorych leczonych radioterapią, wskazuje, że niezależnie od tego które z nich wybrano w sposób arbitralny do analiz, po zastosowaniu modelu Coxa, ujawniły się one niezależnie, co może tylko podkreślać ich znaczącą rolę dla efektu całego leczenia. Tak więc, podobieństwo pomiędzy wynikami pracy Pedersena i wsp. a wynikami własnymi obejmuje zarówno rodzaj istotnych czynników prognostycznych i ich wpływ na wyniki leczenia, jak i drugi element, jakim jest zastosowanie metody statystycznej, mającej ten wpływ udowodnić. W obu pracach posłużono się modelami: jednoczynnikowym i wieloczynnikowym Coxa, co sprawia, że dokonywane porównania są spójne i czytelne.

Opisanie powyżej podobieństwa w zakresie znaczących czynników prognostycznych wykazanych we własnej pracy z tymi, które wymieniane są przez innych autorów zajmujących się tym problemem, nie wyczerpuje tematu. Szczególnie interesujące wydaje się wykazanie na podstawie własnych wyników pracy różnic pomiędzy istotnymi czynnikami prognostycznymi i ich znaczenia dla pięcioletniego przeżycia chorych z rakiem szyjki macicy w zależności od sposobu leczenia. Przypomnę,

że stosując jednoczynnikowy model Coxa, wykazano wpływ na pięcioletnie przeżycia w grupie otrzymujących wyłącznie radioterapię takich czynników, jak: wiek, poziom hemoglobiny w trakcie leczenia, istnienie nacieku nowotworowego, dawki z teleterapii na przymacicza, dawki z brachyterapii w punktach „A” i „B” oraz liczby frakcji brachyterapii, a także stopnia zróżnicowania raka. W grupie chorych otrzymujących radiochemioterapię (RCHT) wykazano istotny wpływ na rezultat leczenia tylko dwóch czynników, czyli sumarycznej dawki na przymacicza i stopnia złośliwości raka (G1). Różnice są uderzające i trudne do wytłumaczenia. Może nie dziwić fakt występowania różnic w zakresie czynników terapeutycznych, bowiem z założenia obie porównywane grupy leczone były innymi metodami, z tym zastrzeżeniem, że wszystkie chore otrzymały radioterapię, a tylko część z nich dodatkowo chemioterapię. Okazało się, że różnice występują także w zakresie czynników prognostycznych należących do grupy czynników populacyjnych i klinicznych. Dziwić zatem może to, że wiek chorych ma istotne znaczenie w grupie chorych leczonych wyłącznie radioterapią, a nie ma znaczenia w grupie leczonych radiochemioterapią. Podobnie dziwi to, że u chorych z grupy RT występowanie nacieku do przymacicz było bardzo istotne dla pięcioletnich przeżyć, natomiast nie miało znaczenia w grupie leczonych radiochemioterapią. Wydaje się, że wniosek sugerujący istnienie tak silnego korzystnego wpływu samej metody na efekt leczenia, że wpływ innych czynników (takich jak wiek chorych lub występowanie nacieków w przymaciczach) zostaje zminimalizowany i może być pominięty, jest zbyt odważny i wymaga dalszych badań dla jego potwierdzenia. Gdyby jednak tak właśnie było, świadczyłoby to o wyraźnie korzystnym wpływie nowej metody leczenia na końcowy efekt i stanowiło dodatkowy bodziec do jej powszechnego wdrażania. Wykazanie istotnego wpływu innego czynnika prognostycznego, jakim jest stopień złośliwości nowotworu w obu badanych grupach może świadczyć zarówno o tym, że jest to bardzo ważny i silny czynnik, niezależnie od sposobu leczenia raka szyjki macicy, jak i o tym, że zastosowana metoda statystyczna oddaje rzeczywisty obraz znaczenia badanych czynników prognostycznych na pięcioletnie przeżycia.

Analiza wieloczynnikowa – porównanie wyników własnych z wynikami innych badań

Porównanie wyników testu wieloczynnikowego zastosowanego do wykazania czynników prognostycznych mających istotne znaczenie dla efektu leczenia, w zależności od sposobu leczenia zaawansowanego raka szyjki macicy, z wynikami testu jednoczynnikowego, również daje zaskakujące rezultaty. Jak wspominało już wyżej, w grupie RCHT wykazano istotny wpływ na przeżycie trzech czynników terapeutycznych (dawka z teleterapii na guz – punkt „A”, liczba kursów chemioterapii

i dawka na przymacicza – punkt „B” z teleterapii) i jednego klinicznego – stopnia złośliwości nowotworu. Taki sam test, przeprowadzony dla grupy RT, wskazał na dużą rolę wieku chorych, poziomu hemoglobiny w trakcie leczenia oraz dawki z brachyterapii w punkcie „A”. Wynika z tego, że pomiędzy grupami chorych z zaawansowanym rakiem szyjki macicy leczonych bądź to metodą wyłącznie radioterapii, bądź metodą radiochemioterapii, w zakresie czynników prognostycznych stwierdza się znaczne różnice, które występują także w zależności od tego, czy zastosowano pojedynczy, czy wieloczynnikowy test Coxa.

Wpływ pojedynczych czynników prognostycznych na przeżycie (wyniki własne i dane z literatury)

Porównanie wyników własnych z wynikami innych badaczy natrafia na pewne trudności, bowiem w większości publikowanych prac mamy do czynienia z ocenami wpływu poszczególnych czynników prognostycznych, najczęściej jednak badanych w niejednorodnych grupach chorych na raka szyjki macicy, wzajemnie na siebie oddziałujących. Największy wpływ zakłócający obiektywną ocenę roli jaką pełni określony czynnik prognostyczny, jest zróżnicowany stopień kliniczny raka szyjki macicy i zróżnicowany typ histologiczny raka. Ponieważ jednak wielu autorów badało wpływ poszczególnych czynników prognostycznych na pięcioletnie przeżycie (choć nie tylko, bowiem badano także ich wpływ na występowanie powikłań wczesnych i późnych), poniżej przedstawione zostaną wyniki niektórych badań, szczególnie tych, które odnoszą się do tych samych czynników populacyjnych, klinicznych lub terapeutycznych, co ja. Kolejno omówione zostaną najważniejsze z nich.

Stopień dojrzałości raka

Powszechnie uznanym czynnikiem prognostycznym jest stopień zróżnicowania raka. Petersen i wsp. [137] stwierdzili na podstawie metaanalizy wyników leczenia raka szyjki macicy, że stopień zróżnicowania raka jest niezależnym czynnikiem prognostycznym i koreluje z ryzykiem wystąpienia przerzutów odległych i wpływa na przeżycie chorych. Wyniki takie potwierdzają liczni inni badacze [167,106,146] można jednak znaleźć pracę [174], w której autorzy są innego zdania i na podstawie swoich badań nie wykazali, że stopień zróżnicowania raka jest czynnikiem prognostycznym.

Analiza oparta na własnym materiale uzyskanym w trakcie leczenia 130 chorych w grupie RCHT i 207 w grupie RT wykazała istotny wpływ zróżnicowania raka płaskonabłonkowego na przeżycie w obu badanych grupach chorych. W grupie otrzymujących radiochemioterapię (RCHT) najniższe przeżycie zanotowano u chorych z nisko zróżnicowanym rakiem płaskonabłonkowym w stopniu G3, a różnice w przeżyciach w zależności od stopnia

zróżnicowania G1, G2, G3 analizowane testem chi kwadrat miały istotne znaczenie statystyczne ($p=0,006$).

W grupie chorych otrzymujących wyłącznie radioterapię istotny statystycznie ($p=0,021$) okazał się podział chorych na podgrupy, pierwszą z rakiem wysoko zróżnicowanym (w stopniu G1) i drugą, w której znalazły się chore ze średnim i nisko zróżnicowanym rakiem płaskonabłonkowym (G2 i G3). Wyższe przeżycie zanotowano u chorych z rakiem wysoko zróżnicowanym (G1) aniżeli u chorych ze średnio i nisko zróżnicowanym.

Podobne wnioski dotyczące wpływu stopnia zróżnicowania raka szyjki macicy na wyniki leczenia stwierdzili: Reagan i Fu [151], Wentz i Reagan [195] oraz Swan i Roddick [179] u chorych leczonych wyłącznie radioterapią.

Wiek chorych

Innym ważnym czynnikiem prognostycznym, o którym już wyżej wspomniano, jest wiek chorych w momencie rozpoznania choroby. W zależności od autora wyniki wykazują pewne różnice. Chao i wsp. [18] na podstawie analizy 1300 chorych z rakiem szyjki macicy nie wykazali różnic w zakresie prognozy pomiędzy chorymi poniżej 40 roku życia i starszymi. Inni autorzy wskazują na gorsze przeżycie u kobiet z rakiem szyjki macicy, młodszych niż 35 lat. Wiąże te wyniki z faktem częstszego rozpoznawania raków nisko zróżnicowanych właśnie u kobiet młodszych. W badaniach europejskich, odwrotnie niż w cytowanych powyżej, stwierdzono lepsze wskaźniki pięcioletnich przeżyć właśnie u kobiet młodszych. Dla wytłumaczenia tych różnic Rutledge i wsp. [162] wskazują na związek pomiędzy wiekiem a stopniem zaawansowania raka u kobiet młodszych niż 35 lat. Na tym tle ciekawie przedstawiają się wyniki pracy Delaloye i wsp. [29], którzy badali 5-letnie przeżycie u kobiet z rakiem szyjki macicy, leczonych radioterapią. Wykazali, że kobiety starsze (powyżej 45. do 69. roku życia) mają lepsze rokowanie niż kobiety poniżej 45. roku życia. Wyniki tych badań potwierdzają tezę, iż sam wiek jako czynnik prognostyczny nie ma tak istotnego znaczenia, bowiem inne czynniki, na przykład kliniczne, mogą go modyfikować w każdą stronę.

W badaniach własnych wykazano istotność wieku jako czynnika prognostycznego wpływającego na pięcioletnie przeżycie (granice wyliczono na 50. rok życia) tylko w grupie leczonych wyłącznie radioterapią. W grupie RT (wartość $p=0,02$) w grupie poniżej 50. roku życia pięcioletnie przeżycie stwierdzono u 43% leczonych, zaś w grupie powyżej 50. roku życia odsetek ten wynosił 62%. Podobnie młodszy wiek (poniżej 50. roku życia) wpływa na gorsze wyniki leczenia w grupie RCHT, ale wynik ten nie jest istotny statystycznie ($p=0,157$). Takie wyniki są zbieżne z wynikami prac innych autorów, cytowanymi wyżej.

Niedokrwistość

Jeszcze innym czynnikiem, który ma istotne znaczenie

dla prognozy w raku szyjki macicy, jest niedokrwistość w czasie leczenia raka [15,39,44,45,61,70,204]. Jej cena opiera się na badaniu poziomów hemoglobiny w czasie leczenia. Wyniki badań innych autorów są bardzo interesujące. Grogan i wsp. [54] przebadali 600 chorych z rakiem szyjki macicy w stopniach klinicznych IB-IV i oceniali wpływ poziomu hemoglobiny na wyniki leczenia. W tym badaniu czynnikami prognostycznym, dla których wykazano ich istotne znaczenie, były: stopień klinicznego zaawansowania, średni (tygodniowy) poziom hemoglobiny, brachyterapia i typ raka (płaskonabłonkowy). Nie miały znaczenia takie czynniki, jak: wiek, dawka RT, przetoczenie krwi, czas leczenia, chemioterapia i objętość leczonego guza. Poziom hemoglobiny korelował z miejscową wznową raka oraz przeżyciem całkowitym i bezobjawowym. Pięcioletnie przeżycia u chorych z poziomem hemoglobiny > 12 g/100 ml stwierdzono u 74%, u chorych z poziomem Hb 11,0 – 11,9 g/100 ml – 52% a przy Hb $< 11,0$, pięcioletnie przeżycie stwierdzono u 45% chorych ($p=0,0001$). Wyniki te są zbieżne z wynikami Haensgena i wsp. [56], którzy oceniali 3-letnie przeżycia chorych w IIB, IIIB i IVA stopniu klinicznym według FIGO, leczonych radykalną radioterapią. Chorzy z Hb $< 11,0$ g/100 ml charakteryzowali się gorszym przeżyciem ($p = 0,006$) aniżeli chorzy z poziomem hemoglobiny Hb > 11 g/100 ml. Trzyletnie przeżycie wśród chorych z wyższymi średnimi poziomami Hb wynosiły 62%, podczas gdy w grupie chorych z niższymi poziomami Hb stanowiły 27%.

W badaniach własnych w grupie RCHT nie wykazano znaczenia poziomu hemoglobiny, niezależnie od tego, czy wartość Hb była poniżej, czy powyżej 11,0 g/100 ml na pięcioletnie przeżycia ($p=0,85$). Inaczej niż w grupie RCHT przedstawia się znaczenie poziomu Hb, na pięcioletnie przeżycia chorych otrzymujących wyłącznie radioterapię. Wykazano, że wśród chorych z poziomem Hb $> 11,0$ pięcioletnie przeżycia stwierdzono u 60%, a w grupie chorych z poziomami Hb $< 11,0$ g/100 ml – 36,5%.

Całkowity czas leczenia

Oprócz wymienionych powyżej czynników mających wpływ na prognozę w raku szyjki macicy duże znaczenie ma całkowity czas leczenia. Wielu autorów akcentuje występowanie zależności pomiędzy wydłużeniem całkowitego czasu leczenia a spadkiem przeżycia i wystąpieniem wznowy miejscowej [93,131]. Fyles i wsp. [43] zauważyli prawidłowość polegającą na obniżeniu o 1% odsetka pacjentek bez wznowy miejscowej na każdy dodatkowy dzień wydłużający czas trwania radioterapii powyżej 30 dni. W tym samym duchu pozostają wyniki badań Lancino i wsp. [92]. U 837 chorych z rakiem szyjki macicy leczonych radioterapią w dawce całkowitej 66 Gy i więcej, wykazali oni wzrost wznów z 6% do 20%, gdy całkowity czas leczenia wydłużył się z 6 tygodni do 10 tygodni ($p=0,001$).

Podobne wyniki otrzymał Girinsky [48], oceniając losy chorych z rakiem szyjki macicy w IIB i IIIB stopniach klinicznego zaawansowania, leczonych dawką 45-50 Gy na miednicę i dodatkowo 10 Gy w brachyterapii. Ryzyko względne wznowy wzrosło do poziomu 2,4, gdy całkowity czas leczenia wydłużył się z 52 dni do 62 dni – stanowi to 1,1% wzrost wznów na każdy dzień przedłużonego leczenia.

Delaloye i wsp. [29], oceniając wskaźniki 5-letnich przeżyć u 360 chorych z rakiem szyjki macicy w stopniach IB – IIIB według FIGO leczonych wyłącznie radioterapią, wykazał, że jeśli czas leczenia był krótszy lub równy 60 dni, 5-letnie przeżycie zanotowano u 59% chorych. Leczenie RT trwające dłużej niż 60 dni obniżyło odsetek 5-letnich przeżyć do 42% ($p=0,03$).

Na podstawie wyników badań własnych porównywano 5-letnie przeżycia w zależności od całkowitego czasu leczenia oraz czasu teleradioterapii. W grupie RCHT w obu przypadkach zanotowano wyższe przeżycie w grupie chorych, u których zarówno całkowity czas trwania leczenia, jak i czas teleradioterapii był krótszy (odpowiednio wartości odcinające wynosiły 50 dni i 37 dni), jednakże w obu badanych czynnikach różnice pomiędzy chorymi, dla których czas leczenia był powyżej lub poniżej punktu odcięcia, nie miały charakteru istotności statystycznej.

U chorych otrzymujących wyłącznie radioterapię całkowity czas trwania leczenia nie wpłynął na wyniki 5-letnich przeżyć. Bliski istotności statystycznej poziom wykazano dla czasu teleradioterapii (punkt odcięcia wynosił 35 dni). W teście log-rank wartość współczynnika p była równa 0,079. Jak z tych danych wynika, nie znalazłem istotnej zależności pomiędzy długością czasu leczenia promieniami jonizującymi a przeżyciami chorych, jednak zaznaczył się trend świadczący o korzystnym wpływie krótszego czasu leczenia (optymalnego w stosunku do planu leczenia) na wyniki, co odpowiada przedstawionym powyżej wnioskom innych autorów.

6.3. Tolerancja leczenia

Jednym z głównych celów podjętej przeze mnie pracy była ocena tolerancji leczenia skojarzonego – radiochemioterapii – oraz analiza czynników ryzyka wystąpienia odczynów popromiennych u chorych leczonych tą metodą. Podjęcie tego zagadnienia jest niezbędne, bowiem zastosowanie nowej metody leczenia, która w sposób szczególny łączy radioterapię i chemioterapię, z których każda (choć w różny sposób) wiąże się z działaniem negatywnym na tkanki i/lub narządy zdrowe.

Stosując promieniowanie jonizujące do leczenia chorych z rakiem szyjki macicy, należy liczyć się z występowaniem reakcji popromiennych ze strony zdrowych tkanek i narządów objętych napromienianiem [101,102]. Wieloletnie doświadczenia z napromienianiem chorych na nowotwory posłużyły do określenia elementów składających się na ocenę tolerancji tego leczenia. Na tę ocenę składa

się częstość i nasilenie odczynów popromiennych ze strony zdrowych narządów, a także, w znacznie mniejszym stopniu, występowanie niepożądanych objawów hematologicznych i/lub narządowych. Dodatkowym czynnikiem, mogącym wywołać objawy niepożądane ze strony zdrowych narządów u chorych leczonych metodą skojarzoną, było włączenie chemioterapii obok stosowanej dotychczas radykalnej radioterapii. Działanie cytostatyków ma charakter systemowy, co może powodować nakładanie się negatywnych skutków napromieniania i chemioterapii. Dla pełnej oceny korzyści wynikających z wprowadzenia leczenia skojarzonego (chemioterapii w połączeniu z radioterapią) niezbędne stało się porównanie tolerancji leczenia u chorych leczonych wyłącznie radioterapią i leczonych metodą skojarzoną.

Odczyny popromienne

Ocenę tolerancji leczenia w podjętej przeze mnie pracy przeprowadzono niezależnie dla odczynów wczesnych i późnych, w oparciu o uznane kryteria. Dla analizy odczynów popromiennych zastosowano skalę EORTC/ RTOG (tab. 2 na stronie 144 i tab. 3 na stronie 145), natomiast tolerancję chemioterapii oparto na skali WHO (tabela 1 na stronie 144).

Wyniki porównania występowania odczynów popromiennych u chorych leczonych metodą skojarzoną i u chorych leczonych wyłącznie radioterapią, uzyskane w podjętych przeze mnie badaniach (podobnie jak w pracach innych autorów – Green [50], Lucca [100]) nie wykazują znaczących różnic pomiędzy obiema badanymi grupami. Należy jednak zaznaczyć, że w zakresie wczesnych odczynów popromiennych wystąpiły pewne różnice w zależności od tego, czy badanie obejmowało pęcherz moczowy, czy odbytnicę.

Na podstawie uzyskanych własnych wyników badania stwierdzono, że wczesne odczyny popromienne w odbytnicy (do 6 miesięcy) w obu badanych grupach (RCHT i RT) wystąpiły tylko w 1 i 2 stopniu nasilenia zarówno u chorych otrzymujących radiochemioterapię, jak i wyłącznie radioterapię. Odczyny wczesne w odbytnicy wystąpiły częściej, czyli u 41,5% chorych otrzymujących radioterapię, niż u leczonych metodą radiochemioterapii – 27,7% ($p=0,010$). Za taki poziom zróżnicowania obu grup odpowiedzialne jest częstsze występowanie odczynów w 1 stopniu nasilenia w grupie RT aniżeli w grupie RCHT ($p=0,004$).

Porównanie wczesnych odczynów popromiennych w pęcherzu moczowym nie wykazało różnic w częstości i nasileniu tych odczynów pomiędzy chorymi leczonymi dwoma różnymi metodami.

W odniesieniu do późnych odczynów popromiennych, porównanie występowania tych powikłań w badanych narządach zdrowych (odbytnica i pęcherz moczowy) nie wykazało istotnych różnic pomiędzy chorymi otrzymującymi radiochemioterapię a wyłącznie radioterapię ani w zakresie częstości, ani w stopniu ich nasilenia ($p > 0,05$).

Chociaż badania porównawcze wskazują na podobną tolerancję radioterapii w obu grupach chorych (RCHT i RT), to wynik porównania należy przyjąć z pewną ostrożnością ze względu na to, że czas obserwacji chorych otrzymujących radiochemioterapię był krótszy i być może nie pozwolił na zaobserwowanie wszystkich późnych odczynów popromiennych u tych chorych, które mogą ujawnić się później, nawet po wielu latach od zakończenia leczenia.

Pełne porównanie częstości występowania zarówno wczesnych, jak i późnych odczynów popromiennych u chorych leczonych z powodu raka szyjki macicy natrafia na pewne trudności, bowiem w większości publikowanych dotąd prac dotyczących tego problemu do porównań kwalifikuje się głównie odczyny w 3 i wyższych stopniach nasilenia. I tak w pracy Greena [50], obejmującej metaanalizę 8 badań klinicznych stwierdzono częstsze występowanie wczesnych odczynów popromiennych ze strony przewodu pokarmowego w grupie otrzymującej radiochemioterapię w porównaniu z grupą otrzymującą radioterapię (9% RCHT, 4% RT). Nie stwierdzono zwiększenia odczynów w tej grupie (RCHT) ze strony układu moczowego ($p > 0,005$).

Na podstawie własnych wyników badań nie mogę się ostatecznie ustosunkować w pełni do przyczyny zwiększenia częstości wczesnych odczynów popromiennych w odbytnicy w grupie chorych leczonych metodą skojarzoną, bowiem nie obserwowałem u chorych w grupie otrzymującej radiochemioterapię, jak i wyłącznie radioterapię, 3 stopnia nasilenia odczynu popromiennego. Co więcej, w moich badaniach wczesne odczyny w odbytnicy (inaczej jak w badaniach Greena) częściej wystąpiły w grupie RT.

Natomiast w zakresie późnych odczynów popromiennych, zarówno w badaniach własnych, jak i w cytowanej metaanalizie Greena, nie wykazano różnic pomiędzy chorymi otrzymującymi radiochemioterapię a wyłącznie radioterapię.

W badaniach objętych metaanalizą Greena chore leczone metodą skojarzoną otrzymywały chemioterapię opartą na różnych lekach i schematach. W moich badaniach zastosowano wyłącznie cisplatynę jako element chemioterapii w leczeniu skojarzonym. Dlatego interesujące staje się porównanie wyników własnych z badaniami NCIC i RTOG90-01, w których podobnie analizowano tolerancję leczenia u chorych otrzymujących radiochemioterapię opartą na cisplatynie i wyłącznie radioterapię. W badaniu NCIC [126] nie stwierdzono różnic w występowaniu wczesnych czy późnych odczynów popromiennych w obu grupach badanych chorych: leczonych radiochemioterapią i wyłącznie radioterapią. Inaczej wnioski sformułowano w wyniku badania RTOG 90-01 [112], w którym autorzy wykazali częstsze występowanie wczesnych odczynów popromiennych ze strony przewodu pokarmowego w grupie RCHT aniżeli RT (w stopniu 3). Takie wyniki są podobne do wyników opublikowanej metaanalizy Greena. Podobnie jak w pracy Greena, nie stwierdzono natomiast różnic w częstości występowania wczesnych i późnych odczynów popromiennych.

nym w pęcherzu moczowym pomiędzy obu analizowanymi grupami chorych: otrzymującymi radiochemioterapię lub wyłącznie radioterapię.

Analiza własnego materiału klinicznego, obejmująca porównanie tolerancji zdrowych narządów (odbytnicy i pęcherza moczowego) na przeprowadzone leczenie metodą skojarzoną, łączącą radioterapię z chemioterapią, i wyłącznie radioterapią, wskazuje, że włączenie do leczenia dodatkowego czynnika, jakim była cisplatyna, nie spowodowało znacznego wzrostu powikłań popromiennych. Z podobną oceną wystąpiło także wielu badaczy prowadzących randomizowane badania kliniczne.

Chociaż (jak przedstawiono wyżej) wykazałem, że w zakresie częstości występowania odczynów popromiennych (zarówno wczesnych, jak i późnych) nie różni się ona znacząco pomiędzy grupą chorych leczonych radiochemioterapią i wyłącznie radioterapią, nie można uniknąć udzielenia odpowiedzi na pytanie, czy częstość występowania odczynów popromiennych u chorych leczonych metodą radioterapii w Wielkopolskim Centrum Onkologii (co stanowi punkt odniesienia w badaniach porównawczych) jest zbliżona do wartości uzyskiwanych w innych wiodących na świecie ośrodkach onkologicznych zajmujących się leczeniem chorych z powodu raka szyjki macicy. W tym celu porównano wyniki kilku analiz dotyczących tego problemu (zarówno dla odczynów wczesnych, jak i późnych) opisanych w dostępnej literaturze z wynikami własnymi.

W odniesieniu do wczesnych odczynów popromiennych wielu autorów podkreśla, że ich występowanie w zdecydowanej większości ma charakter krótkotrwały, a ich stopień nasilenia odpowiada 1 i 2 stopniowi w przyjętej (i zastosowanej w mojej pracy) skali EORTC/RTOG. W badaniach własnych stwierdziłem występowanie wczesnych odczynów popromiennych tylko w 1 i 2 stopniu nasilenia. Takie wyniki są zgodne z wynikami Wollschlaeger i wsp. [198], którzy podają, że wczesne odczyny popromienne wystąpiły u 24,7% chorych otrzymujących wyłącznie radioterapię, w tym w 95% miały charakter łagodny, odpowiadający 1 stopniowi nasilenia, a w 5% – średni.

Znacznie większą uwagę autorzy zwracają na występujące odczyny późne ze strony zdrowych tkanek i narządów objętych napromienianiem. Według wielu autorów późne reakcje popromienne u chorych z zaawansowanym rakiem szyjki macicy (stopień IIB i III), które otrzymały radioterapię, wystąpiły u 10 – 15% leczonych. Należy zwrócić uwagę, że zawarte w pracach analizy przedstawiały odczyny występujące w różnych narządach, a autorzy ci posługiwali się różnymi skalami oceny. Na uwagę zasługuje spostrzeżenie, że późne odczyny popromienne objawiające się ze strony jelit występują najczęściej w pierwszych 2 latach po zakończeniu leczenia, natomiast odczyny w pęcherzu moczowym manifestują się później, pomiędzy trzecim i piątym rokiem po przeprowadzonej radioterapii. W opinii wielu autorów późne odczyny popromienne (w stopniu 3 i powyżej), zarówno w odbytnicy, jak i pęcherzu moczowym, nie przekraczały

3-5% chorych ogółu leczonych [32,41,134].

Przeprowadzona analiza wyników tolerancji leczenia u chorych zakwalifikowanych do badań, leczonych w Wielkopolskim Centrum Onkologii, pozwala na stwierdzenie, że ciężkie odczyny popromienne w odbytnicy (stopień 3 i 4) wystąpiły w grupie RT u 3,4%, a w pęcherzu moczowym u 1% chorych. Wyniki te w pełni wpisują się do grupy o średniej częstości występowania późnych odczynów popromiennych i są całkowicie zgodne z wynikami uzyskiwanymi w innych wiodących ośrodkach onkologicznych.

Podobna jak w metodzie radioterapii tolerancja radiochemioterapii w aspekcie wystąpienia odczynów popromiennych pozwala na stwierdzenie, że nowa metoda leczenia przy korzystniejszej skuteczności, nie wiąże się ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia odczynów popromiennych, stając się przez to metodą akceptowalną i godną wdrożenia.

Aby pełniej ocenić tolerancję zastosowanej radiochemioterapii i radykalnej radioterapii u chorych z rakiem szyjki macicy w IIIB stopniu zaawansowania, należy rozważyć poddanie analizie wpływu takich czynników, jak poziom hemoglobiny, wiek, choroby współistniejące, całkowity czas leczenia, a także dawki promieniowania jonizującego otrzymane przez narządy, w których analizowano odczyny popromienne. Na potwierdzenie takiego stanowiska można zacytować prace wielu autorów, w których podkreśla się wpływ takich czynników, jak dawki promieniowania, czas leczenia, moc dawki, na częstość występowania późnych odczynów popromiennych. W powszechnej opinii istnieje związek pomiędzy późnymi odczynami popromiennymi ze strony zdrowych narządów objętych napromienianiem, a dawką promieniowania zaabsorbowaną przez te narządy (lub ich części). Dotyczy to także jelit oraz pęcherza moczowego, w których to zmiany popromienne mogą przebiegać pod postacią odczynów zapalnych, krwawień, owrzodzeń, w skrajnych przypadkach martwicy popromiennej mogącej prowadzić do powstania przetok. Wnioski oparte na badaniach klinicznych [128,130] wskazują, że chorzy, u których stwierdzono występowanie powikłań, charakteryzowali się wyższą przeżywalnością w porównaniu z grupą chorych, których takich powikłań nie stwierdzono. Wiązało się to z poprawą miejscowego wyleczenia, a także wyższą dawką otrzymaną przez te chore z radioterapii.

Wpływ wysokości dawki promieniowania na odczyny popromienne

Perez i wsp. [132], Montana i wsp. [110], Kottmeier [91] oraz Pourguier [150] zanotowali wzrost powikłań związanych z podwyższeniem dawki promieniowania. Perez i wsp. oraz Pourguier i wsp. obserwowali wzrost z 5% do 10% powikłań w stopniu 2 i 3 w sytuacji podwyższenia dawki z przedziału 75-80 Gy/punkt „A”, do dawki powyżej 90 Gy.

Także dawki promieniowania powyżej 60,0 Gy, otrzymane przez jelito cienkie, korelowały ze wzrostem powikłań (głównie ciężkich w stopniu 3 i powyżej) ze strony tego narządu.

Wzrost powikłań popromiennych miał związek ze wzrostem dawki otrzymanej przez analizowane narządy w powszechnie akceptowanych punktach referencyjnych, a także w punktach manchesterskich „A” i „B”. Wzrost dawki sumarycznej w punkcie „A” z 70 do 90 Gy według Pereza [132] wiązał się ze wzrostem powikłań późnych zarówno ze strony odbytnicy, jak i pęcherza moczowego. Występowanie przetok pęcherzowo-pochwowych wzrosło z 0,6% do 2,0%, natomiast pochwowo-odbytniczych z 0,8% do 3,0%. Wielowariantowa analiza wykazała, że dawka otrzymana przez odbytnicę, mierzona w punkcie referencyjnym, jest podstawowym czynnikiem wpływającym na występowanie odczynów popromiennych. Także dawki promieniowania otrzymane przez pęcherz moczowy korelowały z występowaniem odczynów popromiennych.

Zgodnie ze spostrzeżeniami innych autorów, zbadano wpływ wysokości dawki otrzymanej przez narządy krytyczne w odpowiadających im punktach referencyjnych związanych z rozkładem dawki promieniowania i wystąpieniem odczynów popromiennych.

Na podstawie analizy własnego materiału nie stwierdzono istotnych zależności pomiędzy wysokością dawki w punktach „R” i „P” (odbytnica i pęcherz moczowy) a występowaniem powikłań popromiennych w tych narządach. Wyjątek stanowi jedynie stwierdzenie zależności pomiędzy dawką wynoszącą powyżej 70,0 Gy w badanych punktach „R” i „P” a wystąpieniem wczesnych odczynów popromiennych w odbytnicy ($p=0,008$) w grupie chorych otrzymujących radiochemioterapię.

Brak wyraźnych zależności u badanych chorych zarówno w grupie otrzymującej radiochemioterapię, jak i samą radioterapię może wiązać się z faktem, że dawki otrzymane przez chore w trakcie prowadzonego leczenia promieniami nie przekroczyły dawek tolerancji dla tych narządów. Średnie dawki w odbytnicy wynosiły $61,5 \text{ Gy} \pm 0,7$ w grupie RCHT i $65,2 \text{ Gy} \pm 0,7$ w grupie RT oraz odpowiednio w pęcherzu moczowym $63,2 \text{ Gy} \pm 0,8$ i $65,6 \text{ Gy} \pm 0,7$.

Zwraca uwagę fakt, że grupie chorych otrzymujących leczenie skojarzone z chemioterapią nie stwierdzono wzrostu odczynów popromiennych zarówno wczesnych, jak i późnych w badanych narządach w porównaniu z chorymi wyłącznie napromienianymi (grupa RT).

Wiek chorych

Innym czynnikiem, mogącym wpływać na tolerancję leczenia, jest wiek chorej. Jak wykazano w badaniach własnych, wiek chorych w obu grupach (RCHT i RT) nie wpłynął na częstość występowania oraz nasilenie odczynów popromiennych. Wynik taki jest różny od tego, jaki uzyskali w swojej pracy Lanciano i wsp. [92,94] Wykazali oni zależność pomiędzy cechą wieku i odczynów popromiennych w grupie 1588 chorych otrzymujących radiochemioterapię. U chorych w wieku 40 lat i poniżej oraz w grupie, w której przeprowadzono w pierwszym etapie leczenia operacyj-

ne, stwierdzono istotnie częstsze występowanie powikłań; wzrosły one odpowiednio z 15% do 18% oraz z 8% do 9% (u chorych operowanych). Autorzy ci podkreślili, że istotny wzrost powikłań wiązał się ze wzrostem dawki w punkcie „A” powyżej 85 Gy i dawki w obszarze przymacicz wyższej niż 60,0 Gy. Mitchel i wsp. [108], analizując wyniki leczenia u 392 chorych w stopniu od I do III, nie stwierdzili wpływu wieku na wystąpienie powikłań popromiennych. Powikłania w grupie chorych w wieku 70 lat i powyżej były podobnie częste jak w grupie chorych młodszych.

Inne czynniki wpływające na odczyn popromienny

W opracowanym własnym materiale poddano ocenie wpływ innych czynników, takich jak współistnienie chorób towarzyszących u chorych na raka szyjki macicy, a także wpływ poziomu hemoglobiny w trakcie leczenia oraz całkowitego czasu trwania teleteradioterapii na występowanie odczynów popromiennych.

Badając poziom hemoglobiny u wszystkich chorych, wykazano w analizowanym materiale częstsze występowanie niedokrwistości w grupie chorych otrzymującej radiochemioterapię w porównaniu z chorymi leczonymi wyłącznie napromienianiem. Nie stwierdzono jednak, aby istniała zależność pomiędzy częstością występowania powikłań popromiennych a poziomem hemoglobiny (niedokrwistości) w trakcie prowadzonego leczenia. Problem niedokrwistości jest często podnoszony u chorych z rakiem szyjki macicy, jednakże autorzy nie podkreślają wpływu poziomu hemoglobiny na wystąpienie odczynów popromiennych [50].

Jeszcze innym elementem badanym i mogącym mieć istotne znaczenie dla tolerancji leczenia promieniami jest współistnienie innych chorób, z których największą wagę przypisuje się cukrzycy. Z tego powodu analizowano wpływ poważnych chorób towarzyszących (w tym cukrzycy) na wystąpienie i nasilenie odczynów popromiennych. Stwierdzono, że cukrzyca ma istotny wpływ na wystąpienie tych odczynów w grupie otrzymującej radiochemioterapię. Wpływ cukrzycy zaznaczył się wzrostem późnych odczynów popromiennych w pęcherzu moczowym ($p=0,018$) oraz (w mniejszym stopniu) w późnych odczynów popromiennych w odbytnicy ($p=0,080$).

W literaturze podkreśla się, że zaburzenia metaboliczne związane z cukrzycą mogą wpływać na nasilenie odczynów popromiennych, jednakże w analizach dotyczących radiochemioterapii problem ten nie został podniesiony, podobnie zresztą, jak i pozostałe analizowane w mojej pracy zagadnienia dotyczące niedokrwistości i całkowitego czasu leczenia.

Toksyczność hematologiczna i narządowa

Szczególnym zainteresowaniem badaczy analizujących nową metodę leczenia raka szyjki macicy – radioche-

mioterapię -była ocena jej toksyczności hematologicznej i narządowej. Z tego powodu również w badaniach własnych analizę porównawczą przeprowadzono zarówno w grupie 130 chorych otrzymujących radiochemioterapię, jak i w grupie 207 chorych wyłącznie napromieniowanych. W odróżnieniu od wniosków wynikających z porównania występujących w obu grupach (radiochemioterapii i wyłącznie radioterapii) odczynów popromiennych ze strony jelit i pęcherza moczowego, toksyczność hematologiczna, jaką zanotowano w obu analizowanych grupach, różniła się znacznie. I tak, niedokrwistość stwierdzono u 36,2% chorych spośród 130 chorych w grupie radiochemioterapii i u 19,9% w grupie radioterapii ($p=0,0005$). Różnice istotnie statystycznie dotyczyły także stopnia niedokrwistości w obu grupach chorych. Były one silniej wyrażone w grupie otrzymującej radiochemioterapię aniżeli wyłącznie radioterapię i to zarówno w stopniu 1 niedokrwistości ($p=0,008$) jak i stopniu 2 ($p=0,037$). Podobne wyniki uzyskano, analizując poziomy leukocytów w trakcie leczenia. Leukopenię o różnym stopniu nasilenia stwierdzono u 68,5% chorych otrzymujących radiochemioterapię i u 19,2% leczonych wyłącznie napromienianiem. Różnice w stopniu toksyczności pomiędzy obu grupami były bardzo silnie wyrażone ($p=0,0000$). Podobnie, różnice na poziomie istotności statystycznej $p=0,000$ dotyczyły granulocytopenii, która wystąpiła tylko w grupie otrzymującej radiochemioterapię. Na uwagę zasługuje to, że opisana powyżej toksyczność hematologiczna w grupie chorych otrzymujących radiochemioterapię (RCHT) została zakwalifikowana do 1, 2 i 3 stopnia w skali WHO. Toksyczność w stopniu 3 (powszechnie uznanym za ciężką) stwierdzono u 9 chorych (7,0%) z leukopenią i u 3 chorych (2,3%) z granulocytopenią.

W zbiorczej metaanalizie, opracowanej przez Greena i wsp. [50], obejmującej 19 randomizowanych badań, oceniono obok skuteczności radiochemioterapii kobiet z rakiem szyjki macicy, także toksyczność hematologiczną. W tej metaanalizie tylko w 9 opracowaniach podniesiono problem tolerancji leczenia, co nie przeszkodziło na przeprowadzenie porównawczej analizy. Do porównań zakwalifikowano tylko te chore, u których wystąpiła toksyczność w 3 i 4 stopniu nasilenia. Stwierdzono częściej występującą leukopenię u chorych w grupie RCHT aniżeli RT ($p < 0,001$). Podobne wnioski sformułowano po zbadaniu trombocytopenii ($p=0,004$). Niedokrwistość wystąpiła częściej w grupie otrzymującej radiochemioterapię aniżeli radioterapię; różnice te były bliskie istotności statystycznej ($p=0,06$).

W innych badaniach dotyczących tego samego zagadnienia należy przedstawić wyniki badania RTOG 90-01[112], w którym stwierdzono istotnie wyższą toksyczność hematologiczną w grupie RCHT (u 33% chorych w stopniu 3 i u 11% w stopniu 4) w porównaniu z chorymi w grupie RT (5 chorych – 3% w stopniu 3 i 1 chorej – 1% w stopniu 4). Nieco inne wyniki opublikowano na podstawie analizy grupy 259 chorych objętych badaniem NCIC wykona-

nym przez Pearecy i wsp. [126]. Stwierdzili oni, że wśród 127 chorych poddanych radiochemioterapii u 6 wystąpiła toksyczność hematologiczna w stopniu 3 (nie stwierdzono toksyczności w stopniu 4). U żadnej chorej w grupie RT nie wystąpiła ciężka toksyczność hematologiczna (w stopniu 3 i 4).

Porównując powyższe wyniki z własnymi, można stwierdzić, że przebieg radiochemioterapii w badanej 130 osobowej grupie wiązał się – podobnie jak w przedstawionych powyżej analizach prowadzonych badań klinicznych, z wystąpieniem toksyczności hematologicznej, której nasilenie nie przekraczało 3 stopnia według skali WHO. Niezależnie od toksyczności hematologicznej stwierdzono podwyższony poziom kreatyniny w surowicy krwi (stopień 1 i 2) u 2 chorych w grupie RCHT, nie zanotowano natomiast innych niepożądanych efektów ze strony ocenianych narządów. Argumentem świadczącym o stopniu toksyczności możliwym do zaakceptowania był fakt, że liczba otrzymanych przez chore kursów chemioterapii (w grupie RCHT) wynosiła 5,3, a średni czas trwania leczenia w grupie otrzymującej radiochemioterapię był istotnie krótszy aniżeli w grupie otrzymującej wyłącznie napromienianie.

Wprowadzenie skojarzonego leczenia, łączącego chemioterapię z radykalną radioterapią, pomimo nasilenia toksyczności hematologicznej nie spowodowało zaburzenia realizacji zaplanowanego leczenia (leczenia skojarzonego łączącego radioterapię z chemioterapią).

Analiza związków przyczynowo-skutkowych pomiędzy wystąpieniem odczynów popromiennych a różnymi czynnikami ryzyka jest częstym i wydaje się nieodzownym elementem badawczym przy pełnej ocenie wprowadzanej metody leczenia, opartej na radioterapii połączonej z chemioterapią. O szczegółach dotyczących tolerancji takiego leczenia pisano już wyżej. Jednak, na podstawie dostępnej literatury, nie można (poza klasycznym ujęciem korelacji niektórych czynników, powszechnie uznanych za istotne dla powstawania niekorzystnych odczynów popromiennych z brakiem tolerancji leczenia) wykazać silniejszych związków, głównie przyczynowych, pomiędzy pojedynczym czynnikiem lub zespołem czynników a częstością występowania i nasilenia odczynów popromiennych.

Z cytowanych powyżej liczących przykładów dotyczących korelacji różnych czynników – biologicznych (wiek, współistnienie innych chorób i inne), fizycznych (dawka promieniowania, dawka frakcyjna, moc dawki i inne) i metodycznych (technika leczenia) z wystąpieniem odczynów popromiennych, wynika przekonanie o ich istotnym powiązaniu.

Zastosowanie techniki drzew klasyfikacyjno-regresyjnych w ocenie czynników wpływających na odczyn popromienne

Przeprowadzona w badaniach własnych analiza wpływu czynników ryzyka na wystąpienie wczesnych i/

lub późnych odczynów popromiennych w zdrowych narządach, potwierdziła wprawdzie istniejące i opisywane w piśmiennictwie zależności, jednak nie pozwalała na określenie, na ile badane czynniki ryzyka stanowią element przyczynowy dla występowania odczynów popromiennych. W celu poszerzenia wiedzy na ten temat posłużono się nowymi metodami statystycznymi, a mianowicie techniką data mining (złębienie danych) – techniką drzew klasyfikacyjno-regresyjnych. Pozwala ona (poprzez tworzenie modeli wynikających z samej struktury danych) na badanie równocześnie zależności większej liczby czynników ryzyka wystąpienia odczynów popromiennych. Do analizy tą nową metodą włączono te same czynniki ryzyka, uznawane powszechnie jako istotne, takie jak: wiek, dawki promieniowania w punktach „R” i „P”, poziom hemoglobiny, współistnienie innych chorób (których znaczenie przedstawiono powyżej) oraz dodatkowo do analizy włączono jako nowy czynnik – dawkę sumaryczną otrzymaną przez chore w części centralnej obszaru napromienianego w miednicy (guz nowotworowy).

Technikę drzew klasyfikacyjno-regresyjnych zastosowano zarówno w grupie RCHT, jak i RT, oceniając wczesne odczyny popromienne. W grupie RCHT badano wpływ wymienionych powyżej czynników na odczyny popromienne w odbytnicy, a w grupie RT przeprowadzono podobną analizę dotyczącą wczesnych odczynów popromiennych w pęcherzu moczowym. Zastosowanie tej techniki potwierdziło istnienie grupy czynników ryzyka wystąpienia odczynów popromiennych, w skład której wchodziły te same czynniki ryzyka, opisane wcześniej z badań korelacji jednocechowej, ale dodatkowo pozwoliło na zróżnicowanie ich na mające większe i mniejsze znaczenie. W przypadku cech o charakterze zmiennych ilościowych (wiek, dawka) technika ta wyznaczyła niezależne, nieco inne od przyjętych w badaniu, wartości graniczne. I tak, na podstawie wyników analizy przeprowadzonej techniką drzew klasyfikacyjno-regresyjnych w grupie otrzymującej radiochemioterapię (RCHT) najistotniejszymi predyktorami do wystąpienia wczesnych odczynów popromiennych w odbytnicy okazały się: całkowity czas leczenia oraz dawki promieniowania otrzymane przez narządy zdrowe w punktach „R” (odbytnica) i „P” (pęcherz moczowy). Taki wynik jest interesujący, bowiem, przedstawiając wpływ tych czynników i oceniając poziomy istotności statystycznej, całkowity czas leczenia charakteryzował się brakiem wpływu, natomiast wpływ dawki wynoszącej powyżej 70 Gy w punktach referencyjnych „R” i „P” również (tak jak w badaniu klasyfikacyjno-regresyjnym) miał istotne znaczenie. W drugim, przeprowadzonym tą metodą badaniu, w grupie otrzymującej wyłącznie napromienianie, czynnikami najczęściej wpływającymi na wystąpienie wczesnych odczynów popromiennych w pęcherzu moczowym były: wiek oraz dawka promieniowania jonizującego otrzymana przez ten narząd (punkt referencyjny „P”).

Jak można zauważyć, wyniki badania wykazały pewne różnice, jednak należy podkreślić, że w obu grupach naj-

istotniejszymi czynnikami wpływającymi na występowanie wczesnych odczynów popromiennych były dawki promieniowania otrzymane przez badane narządy, wyrażone dawką w punktach referencyjnych „R” i „P”. Ponadto wyniki tego badania wskazują na mniejsze znaczenie współistnienia chorób towarzyszących (w tym cukrzycy) jako czynnika ryzyka badanych odczynów popromiennych.

Bardzo trudno porównać uzyskane w badaniu własnym wyniki analiz techniką drzew klasyfikacyjno-regresyjnych z wynikami innych autorów, bowiem, nie znaleziono w dostępnym piśmiennictwie podobnych analiz. Można stwierdzić, że technika drzew klasyfikacyjno-regresyjnych pozwala na określenie czynników ryzyka, a także ich bezwzględnej wartości, na przykład wysokości dawki promieniowania w punktach referencyjnych na wystąpienie odczynów popromiennych, ale wnioski powinny być formułowane ostrożnie. Opisana technika stwarza nowe możliwości podejmowania dalszych badań oceny wpływu różnych czynników na występowanie odczynów i powikłań popromiennych.

6.4. Krytyczna ocena wartości własnego materiału klinicznego.

Analiza skuteczności radiochemioterapii została przeprowadzona na stosunkowo licznej grupie 130 chorych na płaskonabłonkowego raka szyjki macicy sklasyfikowanych do jednego- III B stopnia zaawansowania klinicznego. Przeprowadzone badanie kliniczne związane było z wprowadzeniem kryteriów określających zasady włączenia (bądź wykluczenia) chorych do badania: wiek, stopień sprawności, ewentualne przeciwwskazania do chemio- i/lub radioterapii. Tym samym w prospektywnym badaniu klinicznym nie uczestniczyły wszystkie chore z rakiem szyjki macicy w stopniu III B, które zgłosiły się na leczenie do Wielkopolskiego Centrum Onkologii. Zasady kwalifikacji chorych do leczenia mogły wpłynąć na uzyskane wyniki radiochemioterapii, ponieważ w badaniu nie uczestniczyły chore, których stan sprawności nie pozwalał na zastosowanie leczenia skojarzonego.

W obu grupach chorych (RCHT i RT) przeprowadzono radykalną radioterapię, na którą składała się teleradioterapia i brachyterapia. Należy zauważyć, że stwierdzono różnice w wysokości średnich dawek całkowitych jakie otrzymały chore na przymacicza (punkt „B”) pomiędzy obiema grupami chorych. Dawki otrzymane na przymacicza w grupie 130 chorych otrzymujących radiochemioterapię były o 5,5 Gy wyższe w porównaniu do średnich dawek otrzymanych w tych samych punktach w grupie wyłącznie napromienianej. Czynnik ten, mógł wpłynąć na wyższą skuteczność leczenia skojarzonego. Ważną okazała się także analiza dotycząca całkowitego czasu leczenia (czas trwania teleradioterapii, brachyterapii wraz z przerwami), który okazał się krótszy w grupie RCHT aż o 14 dni w porównaniu do grupy RT, co wiązało się z przyjętym schematem leczenia w tej grupie chorych (RCHT), brachyterapię rozpoczynano w trakcie trwania teletraditerapii. Skrócenie całkowitego czasu lecze-

nia w grupie otrzymującej radiochemioterapię (średni czas leczenia wyniósł 53,7 dnia) w porównaniu do grupy wyłącznie napromienianej (średni czas leczenia 68,4 dnia) mogło, niezależnie od wprowadzonej chemioterapii cisplatyną (podobnie jak w przypadku podwyższenia dawki promieniowania), mieć wpływ na poprawę wyników leczenia w tej grupie chorych (RCHT).

Należy podkreślić, że skuteczność radiochemioterapii oceniono na podstawie porównania krzywych przeżycia, które różniły się długością w wyniku różnych czasów obserwacji chorych w grupie RCHT jak i RT. W celu uzyskania informacji dotyczących rozkładu dalszego przeżycia w grupie chorych leczonych metodą radiochemioterapii dokonano ekstrapolacji oceniając przybliżony rozkład krzywej w kolejnych latach.

Podsumowując, nie można wykluczyć, że na stwierdzoną wyższą skuteczność leczenia skojarzonego chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy miało wpływ nie tylko włączenie chemioterapii w trakcie napromieniania, lecz także inne czynniki, których korelację na przeżycia w testach jedno i wieloczynnikowych wykazano w niniejszej pracy (dawki promieniowania, czas leczenia); znaczenie także może mieć wpływ krótszy czas obserwacji chorych leczonych tą metodą.

7. Wnioski

1. Radiochemioterapia jest skuteczniejszą metodą leczenia chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy (w stopniu IIIB), aniżeli wyłącznie radioterapia ($p=0,001$).
2. Stwierdzono różnice w zakresie niezależnych czynników prognostycznych u chorych z rakiem szyjki macicy

w stopniu zaawansowania klinicznego IIIB w zależności od zastosowanej metody leczenia. Niezależnymi czynnikami okazały się:

- w grupie leczonej metodą radiochemioterapii: stopień dojrzałości raka ($p=0,010$) oraz liczba kursów chemioterapii ($p=0,043$),
- w grupie otrzymującej wyłącznie radioterapię: wiek ($p=0,040$), poziom hemoglobiny w trakcie leczenia ($p=0,040$) oraz dawki promieniowania jonizującego otrzymane przez chore z brachyterapii w punkcie „A” ($p=0,018$).

3. Przy zastosowaniu radiochemioterapii, poza częstszym występowaniem wczesnych odczynów popromiennych w odbytnicy (w 1 stopniu nasilenia), nie wykazano różnic w częstości występowania i nasilenia odczynów i powikłań popromiennych w tkankach zdrowych zarówno w grupie leczonej metodą radiochemioterapii jak i wyłącznie radioterapii.

4. Wykazano wzrost toksyczności hematologicznej dotyczący poziomu hemoglobiny ($p=0,000$), liczby leukocytów ($p=0,000$) oraz granulocytów ($p=0,000$) u chorych leczonych metodą radiochemioterapii, w porównaniu z chorymi otrzymującymi wyłącznie radioterapię. Nasilenie toksyczności nie stanowiło przeszkody w realizacji zaplanowanego leczenia (radioterapii i chemioterapii) w tej grupie chorych (RCHT).

5. Ze względu na wyższą skuteczność leczenia, akceptowalną toksyczność hematologiczną i brak różnic w częstości występowania odczynów popromiennych w narządach zdrowych (w porównaniu do radioterapii), radiochemioterapia chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy (w stopniu IIIB) powinna być metodą z wyboru.

8. Piśmiennictwo

1. Alberts DS, Aristizabal S, Surwit EA, et al. Primary chemotherapy for high-risk recurrence cervix cancer. In: Surwit EA, Alberts DS. *Cervix Cancer*. Boston (MA): Martinus Nijhoff. 1987;161-83.
2. Alberts DS, Garcia D, Mason-Liddil N. Cisplatin in advanced cancer of the cervix: an update. *Semin Oncol* 1991;18 (suppl.3):11-24.
3. Alberts DS, Kronal R, Baker LH, Stock-Novack DL, Surwit EA, Bontselis JG. Phase II randomized trial of cisplatin chemotherapy regimens in the treatment of recurrent or metastatic squamous cell cancer of the cervix. A Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1987;5:1791-1795.
4. *Advances in the Treatment of Cervical Cancer*. International Network for Cancer Treatment and Research, Brussels, Belgium, 20 April, 2001 Meeting.
5. Baure M, Liebel S, Wasserman T, et al. Effect of misonidazole dose on survival in patients with stage IIIB-IVA squamous cell carcinoma of the uterine cervix on RTOG randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986;12:1101-3.
6. Benedet IL, Odicino F, Maisonneuve P. Carcinoma uteri of the cervix. FIGO Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer, vol 24. *J Epidemiol Biostat* 2001;6:5-44 (*Journal of Epidemiology and Biostatistics*).
7. Berg M, Stendlund A. Functional interactions between papillomavirus E1 and E2 proteins. *J Virol* 1997;71:3853-9.
8. Berrino F, Capocaccia R, Esteve J. Survival of cancer patients in Europe: The EURO-CARE-2 Study. *Lyon IARC Scientific Publications*; 1999;151.
9. Blank K, Rudoltz M, Kao G, Muschel R, McKenna G. The molecular regulation of apoptosis and implications for radiation oncology. *Int J Radiat Biol* 1997;71:455-66.
10. Bonomi P, Blessing JA, Stehman FB, DiSaia PJ, Walton L, Major FJ. Randomized trial of three cisplatin dose schedules in squamous-cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1985;3:1079-85.
11. Bourhis J, Eschwege F. Radio-chemotherapy combinations in head and neck squamous cell carcinoma. *Anticancer Res* 1996;16:2397-402.
12. Bourhis J, Mornex F. The biological basis of chemoradiation. Concomitant chemoradiation: current status and future. Paris: Elsevier; 1999.
13. Bourhis J, Pignon JP, Dumenil C, Designe L, Lubinski M. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck squamous cell carcinoma, on behalf of the MACH-NC collaborative group [abstract]. *Proc Am Assoc Clin Oncol* 1998;16:1486A.
14. Britten RA, Evans AJ, Allalunis-Turner MJ, Percey RG. Effect of cisplatin on the clinically relevant radiosensitivity of human cervical carcinoma cell lines. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;34:367-74.
15. Bush RS. The significance of anemia in clinical radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986;12:2047-50.
16. Eifel PJ, Berek JT, Thigpen JS. Carcinoma of cervix. In: DeVita VT, Hellman S, editors. *Cancer: principles and oncology*. 5ed. Philadelphia (PA): Lippincott-Raven Publishers; 1997.
17. Cardenas J, Olguin A, Figueroa F, et al. Neoadjuvant chemotherapy (CT) + radiotherapy vs radiotherapy alone in stage III B cervical carcinoma. Preliminary results. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1992;11:232 (abstr.).
18. Chao KSC, Grigsby PW, Mutch D, et al. Prognostic factors for distant metastasis in carcinoma of the cervix with endometrial extension. *J Brachyther Int* 2000;16:181-6.
19. Chauvergne J, Rohart J, Heron JF, et al. Essai randomise de chimiotherapie initiale dans 151 carcinomes du col uterin localement etendus (T2b-N1, T3b, MO). *Bulletin du Cancer*. Paris: 1990;77:1007-24.
20. Chi DS, Lanciano RM, Kudalka AP. Cervical Cancer. In: Pazdur R, editor. *Cancer Management: Multidisciplinary Approach*. PRR Inc. 2002.
21. Choo YK, Choy TK, Wong LC, Ma HK. Potentiation of radiotherapy by cis-dichlorodiammine platinum (II) in advanced cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1986;23:94-100.
22. Chiara S, Bruzzone M, Bruzzi P, Merlini L, Rosso R, Franzoni P. Randomized study comparing chemotherapy plus radiotherapy versus radiotherapy alone in FIGO stage IIB-III cervical carcinoma. GONO (North-West Oncologic Cooperative Group). *Am J Clin Oncol* 1994;17:294-7.
23. Cooper RA, West CM, Logue JP, Davidson SE, Miller A, Roberts S. Changes in oxygenation during radiotherapy in carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:119-26.
24. Cosset JM. Apoptose et radiotherapie. *Bull Cancer Radiother* 1996;83:222-229.
25. Cosset JM, Dubray B. Bases biologiques des associations chimiotherapie-radiotherapie. *Bull Cancer Radiother* 1993;80:327-30.
26. Cox DR. Regression models and life tables. *J Royal Stat Soc* 1972;34:187-220.
27. Cox DR, & Oakes D. *Analysis of survival data*. New York 1984; Chapman & Hall.
28. Cresman WT. New gynecologia cancer staging. *Gynecol Oncol* 1995;58:2157-2458.
29. Delaloye JF, Pampallona S, Coucke PA, De Grandi P, et al. Younger age as a bad prognostic factor in patients with carcinoma of the cervix. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996;64:201-5.
30. Didkowska J, Wojciechowska U, Tarkowski W, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2000 roku. Centrum Onkologii-Instytut Warszawa; 2003.
31. Dinges S, Harder C, Wurm R, Buchali A, Blohmer J, Gellermann J. Combined treatment of inoperable carcinoma of the uterine cervix with radiotherapy and regional hyperthermia: results of a phase II trial. *Strahlenther Onkol* 1998;174:517-21.
32. DiSaia P.J. Creasman W.T.: *Ginekologia onkologiczna* (tłumaczenie z 5 wyd. ang. z 1997). Wyd. Czelej Sp. z o.o. 1999.
33. Dische S, Saunders MI, Sealy R, Werner ID, Verma N, Foy C. Carcinoma of the cervix and the use of hyperbaric oxygen with radiotherapy: a report of a randomized controlled trial.

- Radiother Oncol 1999;53:93-8.
34. Dische S, Warburton MF, Jones D. The recording of morbidity related to radiotherapy. *Radiother Oncol* 1989;16:103-8.
 35. Douple EB, Richmond RC. A review of interactions between platinum coordination complexes and ionizing radiation: implications for cancer therapy. In: Prestayko AW, Crooke ST, Carter SK, editors. *Cisplatin current status and new Developments*. New York: Academic Press; 1980:125-47.
 36. Dunst J, Hansgen G, Lautenschlager C, Fuchsel G, Becker A, et al. Oxygenation of cervical cancer during radiotherapy and radiotherapy plus sic-retinoic acid/interferon. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:367-73.
 37. Epstein RJ. Drug-induced DNA damage and tumor chemosensitivity. *J Clin Oncol* 1990;8:2062-84.
 38. Erader KR, Morris M, Levenback C, Levy L, Lucas KR, Gershenson DM. Chemotherapy for cervical carcinoma: factors determining response and implications for clinical trial desing. *J Clin Oncol* 1998;16:1879-84.
 39. Evans JC, Bergsjö P. The influence of anemia on the results of radiotherapy in carcinoma of the cervix. *Radiology* 1965;81:709-16.
 40. Fletcher GH. Cancer of the uterine cervix: Janeway lecture. *AI R Am I Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1971;111:225-42.
 41. Fletcher GH, Hamburger AD. Female Pelvis. Squamous cell carcinoma of the uterine cervix. In: Fletcher GH, editor. *Textbook of radiotherapy*. 3rd ed. Philadelphia (PA): Lea and Febiger; 1980:720-789.
 42. Fletcher GH, Lindberg RD, Caderao JB, Wharton JT, et al. Hyperbaric oxygen as a radiotherapeutic adjuvant in advanced carcinoma of the uterine cervix: preliminary results of a randomized trial. *Cancer* 1977;39:617-23.
 43. Fyles A, Keane TJ, Barton M, Simm J. The effect of treatment duration in the local control of cervix cancer. *Radiother Oncol* 1992;25:273-9.
 44. Fyles AW, Milosevic M, Pintilie M, Syed A, Hill RP, et al. Anemia, hypoxia and transfusion in patients with cervix cancer: a review. *Radiother Oncol* 2000;57:13-9.
 45. Fyles AW, Milosevic M, Wong R, Karanagu MC, Pintilie M, Sun AI. Oxygenation predicts radiation response and survival in patient with cervix cancer. *Radiother Oncol* 1998;48:149-56.
 46. Fyles AW, Pintilie M, Kirkbride P, Levin W, Manchul LA, Rawlings GA. Prognostic factors in patients with cervix cancer treated by radiation therapy: Results of a multiple regression analysis. *Radiother. Oncol.* (1995);35:107-17.
 47. Gehan EA. A generalized Wilcoxon test for comparing arbitrarily singly-censored samples. *Biometrika* 1965a;52:203-23.
 48. Girinsky T, Rey A, Roche B, Haie C, Gerbanlet A, Randrianar-Vello BA. Overall treatment time in advanced cervical carcinomas: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;27:1051-6.
 49. Green BE, Koh WJ, Stelzer KJ, Goff BA, Comsia N, Tran A. Expanded pelvic radiotherapy fields for treatment of local-regionally advanced carcinoma of the cervix: outcome and complications. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1141-9.
 50. Green JA, Gusberg SB, Guttman R, Kirwan JM, Tierney JF, Symonds P, Fresco L, Collingwood M. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix; a systemic review and metaanalysis. *Lancet* 2001;358:781-6.
 51. Grigsby PW, Lu JD, Mutch DG, Kim RY, Eifel PJ. Twice-daily fractionation of external irradiation with brachytherapy and chemotherapy in carcinoma of the cervix with positive paraaortic lymph nodes: phase II study of the Radiation Therapy Oncology Group 92-10. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41:817-22.
 52. Grigsby PW, Perez CA, Kuske RR, Camel HM, Kao MS, Galaktos AE. Adenocarcinoma of the uterine cervix: lack of evidence for a poor prognosis. *Radiother Oncol* 1988;12:289-96.
 53. Grigsby PW, Winter K, Wasserman TH, Marial V, Rotman M, Cooper J. Irradiation with or without misonidazole for patients with stage IIIB and IVA carcinoma of the cervix: Final results of RTOG 80-05 Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:513-7.
 54. Grogan M, Thomas GM, Melamed I, Wong FL, Pearcey RG, Joseph PK. The importance of hemoglobin levels during radiotherapy for carcinoma of the cervix. *Cancer* 1999;86:1528-36.
 55. Guthrie D. Chemotherapy of cervical cancer. *Clin Obstet Gynecol* 1985;12:229-246.
 56. Haensgen G, Krause U, Becker A, Stadler P, Lautenschlaeger C, Wohlrab W. Tumor hypoxia, p53, and prognosis in cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:865-72.
 57. Hanks GE, Herring DF, Kramer S. Patterns of care outcome studies results of the National Practice in Cancer of the Cervix. *Cancer* 1983;51:959-67.
 58. Harima Y, Nagata K, Harima K, Ostapenko VV, Tanaka Y, Sawada S. Randomized clinical trial of radiation therapy versus thermoradiotherapy in stage IIIB cervical carcinoma. *Int J Hyperthermia* 2001;17:97-105.
 59. Hennequin C, Giocanti N, Balosso J, Favaudon V. Interaction of ionizing radiation with the topoisomerase I poison camptothecin in grooving V79 and HeLa cells. *Cancer Res* 1994;54:1720-8.
 60. Hennequin C, Giocanti N, Favaudon V. S-phase specificity of cell killing by docetaxel in synchronized HeLa cells. *Br J Cancer* 1995;71:1194-8.
 61. Hintz DG. Anemia: a problem or an opportunity in radiotherapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986;12:2009-17.
 62. Holden SA, Herman T, Teicher B. Addition of a hypoxic cell selective cytotoxic agent (mityoicin C roporphromycin) to radiation. *Radiother Oncol* 1990;18:59-70.
 63. Hong JH, Tsai CS, Wang CC, Lai CH, Chen WC, Lee SP. Comparison of clinical behaviors and responses to radiation between squamous cell carcinomas and adenocarcinomas/adenosquamous carcinomas of the cervix. *Changgeng Yi Xue Za Zhi* 2000;23:396-404.
 64. Hopkins MP, Schmid RW, Roberts JA, Morley GW, et al. Gland cell carcinoma (adenocarcinoma) of the cervix. *Obstet Gynecol* 1988;72:789-95.

65. Hornbeck Nb, Shupe RE, Shindia H, Marshall CU, Lauer T. Advanced stage III B cancer of the cervix treatment by hyperthermia and radiation. *Gynecol Onkol* 1986;23:160-7.
66. Horiot JC, Barillot I. Cervix. Dijon method (adapted from Flether method). In Pierquin B, Marinello G, editors. *A practical manual of brachytherapy*. Madison, Wisconsin: Medical Physics Publishing; 1997;187-92.
67. Horiot JC, Pigneux J, Pourquier H, Schraub S, Achille E, Keil-ing R. Radiotherapy alone in carcinoma of the intact uterine cervix according to GM Fletcher guidelines a French Co-operative study of 1383 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;14:605-11.
68. Hreshchysyn MM, Aaron BS, Boronow RC, Franklin EW 3rd, Shingleton HM, Blessing JA. Hydroxyurea or placebo with radiation to treat stages III B and IV cervical cancer to the pelvis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979;5:317-22.
69. Hreshchysyn MM. Hydroxyurea with irradiation for cervical carcinoma - a preliminary report. *Cancer Chemother Rep* 1968;52:601-2.
70. Hrist DG. Anemia: a problem or an opportunity in radiotherapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986;12:2009-17.
71. Hunter RD. Carcinoma of the cervix. In: Oxford textbook of oncology. Oxford University Press; 1995;2:1324-1349.
72. Hunter RD, Davidson SE. Low dose-rate brachytherapy for treating cervix cancer: changing dose rate. In: Joslin CAF, Flynn A, Hall E, editors. *Principles and practice of brachytherapy using afterloading system*. London: Arnold; 2001;343-53.
73. Hunter RD. Female genital tract. In: Pionton B, editor. *The radiotherapy of malignant Disease*, 2nd edition. Berlin, Springer-Verlag 1991;279-308.
74. Hunter RD. Low-dose-rate afterloading: The Manchester System. In: Vahrson HW, editor. *Radiat Oncol Gynecol Cancer*. Berlin: Medical Radiology, Springer, 1997;183-188.
75. ICRU Report 38. Dose and volume specification for reporting intracavitary therapy in gynecology. Bethesda, Maryland; 1985.
76. Iliakis G, Metzger L, Muschel RJ, McKenna WG. Induction and repair of DNA double strand breaks in radiation-resistant cells obtained by transformation of primary rat embryo cells with the oncogenes H-ras and V-myc. *Cancer Res* 1990;50:6575-6579.
77. Jampolis S, Andras J, Fletcher GH. Analysis of sites and causes of failure of irradiation in invasive squamous cell carcinoma of the intact uterine cervix. *Radiology* 1975;115:681-5.
78. Jassem J. Podstawy skojarzonej radioterapii i chemioterapii nowotworów. *Nowotwory* 1998;48(supl 2):9-14.
79. Jassem J. Postępy w skojarzonym leczeniu nowotworów z udziałem radioterapii i chemioterapii. *Nowotwory* 2000;50:12-20.
80. Jemal A, Thomas A, Murry T, Thun M. Cancer statistics, 2002. *GA Cancer J Clin* 2002;52:23-24.
81. Kallman RF, Bedarida G, Rapacchietta D. Experimental studies on schedule dependence in the treatment of cancer with combinations of chemotherapy and radiotherapy. In: Meyer JL, Vaeth JM, editors. *Radiotherapy/Chemotherapy Interactions in Cancer Therapy*. Front Radiat Ther Oncol, vol. 25. Basel: Karger; 1992:31-44.
82. Kaplan ME, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958;53:457-81.
83. Kavanagh BD, Secomb TW, Hsu Wu R, Lin PS, Venitz J, Dewhirst MW. A theoretical model for the effects of reduced hemoglobin-oxygen affinity on tumor oxygenation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:172-9.
84. Kerr JFR, Winterford CM, Harman BV. Apoptosis. Its significance in cancer therapy. *Cancer* 1994;73:2013-22.
85. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, Munderspach LI, Chafe WE, Snggs CL 3rd. Cisplatin, radiation and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med* 1999;340:1154-61.
86. Kędzia H, Goździcka-Józefiak A, Wolna M, Tomczak E. Distribution of human papillomavirus 16 in the blood of women with uterine cervix carcinoma. *Eur J. Gynaecol Oncol* 1992;13:522-6.
87. Kilgore LC, Soong S-J, Gore H, Schingleton HM, Hatch KD, Partridge EE. Analysis of prognostic features in adenocarcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1988;31:137-48.
88. Kirsten F, Atkinson KH, Coppleson JVM, Elliott PM, Green D, Houghton R. Combination chemotherapy followed by surgery or radiotherapy in patients with locally advanced cervical cancer. *Br Obst Gynecol* 1987;94:503-8.
89. Kjørstad KE. Adenocarcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1983;15:42-7.
90. Kjørstad KE. Adenocarcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1977;5:219-23.
91. Kootmeier HL. Complications following radiation therapy in carcinoma on the cervix and their treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1964;88:854-66.
92. Lanciano RM, Martz K, Montana GS, Hanks GE, et al. Influence of age, prior abdominal surgery, fraction size and dose on complications after radiation therapy for squamous cell cancer of the uterine cervix. *Cancer* 1992;69:2124-30.
93. Lanciano RM, Pajak TF, Martz K, Hanks GE. The influence of treatment time on outcome for squamous cell cancer of the uterine cervix treated with radiation: a patterns-of-care study. *Int Radiat Oncol Biol Phys* 1993;25:391-7.
94. Lanciano RM, Won M, Coia LR, Hanks GE. Pretreatment and treatment factors associated with improved outcome in squamous cell carcinoma of the uterine cervix: a final report of the 1973 and 1978 patterns of care studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;20:667-76.
95. Le Lorier J, Gregoire G, Benhaddad A, Lapierre J, Derderian F, et al. Discrepancies between meta-analysis and subsequent large randomized, controlled trials. *N Eng J Med* 1997;337:536-42.
96. Leborgne F, Leborgne JH, Doldan R, Zubizarreta E, Ortega B, Maisonneure J. Induction chemotherapy and radiotherapy of advanced cancer of the cervix: a pilot study and phase III ran-

- domized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:343-50.
97. Lim T-S, Loh W-Y, Shih Y-S. An empirical comparison of decision trees and other classification methods, Technical Report 979, Department of Statistics, University of Wisconsin, Madison 1997.
 98. Loh W-Y, Shih Y-S. Split selection methods for classification trees. *Statistica Sinica*, 1997;7:815-40.
 99. Lorvidhaya V, Tonusin A, Sukthomya W, Changwiwit W, Nimmolrat A, et al. Inductions chemotherapy and irradiation in advanced carcinoma of the cervix. *Gan Kagaku Ryoho* 1995;22(suppl III):244-51
 100. Lukka H, Hirte H, Fyles A, Thomas G, Elit G, Johnston M, et al. Concurrent cisplatin-based chemotherapy plus radiotherapy for cervical cancer - a meta-analysis. *Clin Oncol* 2002;14:203-12
 101. Maciejewski B. Tolerancja zdrowych tkanek w radioterapii nowotworów. Odczyn popromienne. Gliwice: Centrum Onkologii Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie, 1991.
 102. Maciejewski B, Withers HR, Taylor JGM. Dose fractionation and regeneration in radiotherapy for cancer of the oral cavity and oropharynx. Part 2. Acute and late effects in normal tissues. *Int. J Radiat. Oncol Biol Phys* 1989;16:831-43.
 103. Malfetano JH, Keys H, Cunningham MJ, Gibbons S, Ambros R. Extended field radiation and cisplatin for stage IIB and IIIB cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1997;67:203-7.
 104. Malfetano J, Keys H, Kredentser D, Cunningham M, Kotlove D, Weiss L. Weekly cisplatin and radical radiation therapy for advanced, recurrent and prognostic cervical carcinoma. *Cancer* 1993;71(11):3703-6.
 105. Maor MH, Gillespie BW, Peters LJ, Wambersie A, Griffin TW, Thomas FJ. Neutron therapy in cervical cancer: results of a phase III RTOG study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;14:885-91.
 106. Meanwell CA, Kelly KA, Wilson S, Roginski C, Woodman C, Griffiths R. Young age as a prognostic factor in cervical cancer: analysis of population based on data from 10,022 cases. *BMJ* 1988;296:386-91.
 107. Mickiewicz E, Roth B, Alwarz A, et al. Chemotherapy + radiotherapy vs radiotherapy alone in cervical cancer stage IIA B to IVA. A randomized study [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1991;10:192.
 108. Mitchell PA, Waggoner S, Rotmensch J, Mundt AJ, et al. Cervical cancer in the elderly treated with radiation therapy. *Gynecol Oncol* 1998;71:291-8.
 109. Moberg PJ, Einhorn N, Silfversward C, Soderberg G, et al. Adenocarcinoma of the uterine cervix. *Cancer* 1986;57:407-10.
 110. Montana GS, Fowler WC, Varis MA, Walton LA, Mack Y, Sheanski L. Carcinoma of the cervix, stage III, results of radiation therapy. *Cancer* 1986;57:148-54.
 111. Moore DH, McQuellon RP, Blessing JA, et al: A randomized phase III study of cisplatin versus cisplatin plus paclitaxel in stage IVB, recurrent, or persistent squamous cell carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 2001;80:276 (abstr).
 112. Morris M, Eifel PJ, Lu J, Grigsby PW, Leinback CH, Stevens E. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical. *N Engl J Med* 1999;340:1137-43.
 113. Morrow CP, Curtin IP, Townsend DE. *Synopsis of Gynecologic Oncology*. 5th ed. New York: Churchill Livingstone 1998.
 114. Muddersbach LI, Curtin JP, Roman LD, Gebhardt JA, Klement V, Qian D. Carboplatin as a radiation sensitizer in locally advanced cervical cancer: a pilot study. *Gynecol Oncol* 1997;65:336-42.
 115. Mundt AJ, Roeske JC, Lujan AE, Yamada SD, Waggoner SE, Fleming G. Initial clinical experience with intensity-modulated whole pelvis radiation therapy in women with gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol* 2001;82:456-63.
 116. Muscato MS, Perry MC, Yarbro JW. Chemotherapy in cervical carcinoma. *Semin Oncol* 1982;2:373-87.
 117. Nag S, Orton C, Young D, Erickson B, et al. The American Brachytherapy Society survey of brachytherapy practice for carcinoma of the cervix in the United States. *Gynecol Oncol* 1999;73(1):111-8.
 118. National Cancer Institute: clinical announcement: concurrent chemoradiation for cervical cancer. Washington, DC, United States Department of Public Health, February 1999.
 119. Omura GA, Blassing J, Vaccarello L, Bermon ML, Clarke-Pearson DL, Mutch DG, et al. A randomized trial of cisplatin versus cisplatin plus mitolactol versus cisplatin plus ifosfamide in advanced squamous carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1997;15:165-71.
 120. Overgaard J, Bentzen SM, Kolstad P, Kjoerstad K, Davy M, Bertelsen K, et al. Misonidazole combined with radiotherapy in the treatment of carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16:1069-72.
 121. Overgaard J. Sensitization of hypoxic tumor cells - clinical experience. *Int J Radiat Biol* 1989;56:801-11.
 122. Park TK, Lee SK, Kim SN, Hwang TS, Kim GE, Sun CO, et al. Combined chemotherapy and radiation for bulky stages I-II cervical cancer: comparison of concurrent and sequential regimens. *Gynecol Oncol* 1993;50:196-201.
 123. Park RC, Thigpen JT. Chemotherapy in advanced and recurrent cervical cancer. *Cancer* 1993;71:1446-50.
 124. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics. *Ca cancer J Clin* 1999;49:33-64.
 125. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, et al: Cancer incidence in five continents vol VII. International Agency for Research on Cancer, Scientific Publications number 142. Lyon: IARC, 1997.
 126. Pearcey R, Brundage MD, Drouin P, Jeffrey J, Jolmston D, Lukka H, et al: Phase III trial comparing radical radiation therapy with and without cisplatin chemotherapy in patients with advanced squamous cell carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 2002;20:966-72.
 127. Pearcey RG, Mohamed IG, Hanson J. Treatment of high-risk cervical cancer [letter]. *N Engl J Med* 1999;341:695-6.
 128. Perez CA, Breaux S, Bedwinek JM, Madoc-Jones H, Camel HM, Purdy JA, et al. Radiation therapy alone in treatment of carcinoma of the uterine cervix. II. Analysis of complications. *Cancer* 1984;54:235-46.

129. Perez CA, Breaux S, Madoc-Jones H, Bedwinek JM, Camel HM, Purdy JA, et al. Radiotherapy alone in the treatment of carcinoma of the cervix: Analysis of tumor recurrence. *Cancer* 1983;51:1393-1402.
130. Perez CA, DiSaja PJ, Knapp RC, et al. Gynecologic tumors. In: De Vita V, Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Cancer: principles and practice of oncology*, 2nd ed. Philadelphia (PA): BJ Lippincott, 1985.
131. Perez CA, Grigsby PW, Castro-Vita H, Lockett MA, et al. Carcinoma of the uterine cervix: I. Impact of prolongation of treatment time and timing of brachytherapy on outcome of radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:1275-88.
132. Perez CA, Grigsby PW, Chao KSC, Mutch DG, Lockett MA, et al. Tumor size, irradiation dose, and long-term outcome of carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41:301-17.
133. Perez CA, Grigsby PW, Nene SM, Camel HM, Galakatos A, Kao MS, et al. Effects of tumor size on the prognosis of carcinoma of the uterine cervix treated with irradiation alone. *Cancer* 1992;11:2796-806.
134. Perez CA. Uterine cervix. In: Perez CA, Brady LW, editors. *Principles and practice of radiation oncology*. Philadelphia (PA): Lippincott-Raven, 1997;1733-834.
135. Perry MC. *The chemotherapy source book*. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1997.
136. Peters WA, Liu PY, Barret R, Stock RJ, Monk BJ, Berek JS, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2000;18:1606-13.
137. Pedersen D, Sogaard H, Overgaard J, Bentzen SM. Prognostic value of pretreatment factors in patients with locally advanced carcinoma of the uterine cervix treated by radiotherapy alone. *Acta Oncol* 1995;34:787-95.
138. Peto R & Peto J. Asymptotically efficient rank invariant procedures. *Journal of the Royal Statistical Society* 1972;135:185-207.
139. Peto R, Pike MC, Armitage P, Breslow NE, Cox DR, Haward SV, et al. Design and analysis of randomised clinical trials requiring prolonged observation of each patient. In: *Introduction and design*. *Br J Cancer* 1976;34:585-612.
140. Peto R, Pike MC, Armitage P, Breslow NE, Cox DR, Howard SV, et al. Design and analysis of randomised clinical trials requiring prolonged observation of each patient. II Analysis and examples. *Br J Cancer* 1977;35:1-39.
141. Piver MS, Barlow JJ, Vongtama V, Blumenson L. Hydroxyurea and radiation therapy in advanced cervical carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1974;120:969-72.
142. Piver MS, Barlow JJ, Vongtama V, Blumenson L. Hydroxyurea as a radiation sensitizer in women with carcinoma of the uterine cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1977;120:379-83.
143. Piver MS, Barlow JJ, Vongtama V, Blumenson L. Hydroxyureas: a radiation potentiator in carcinoma of the uterine cervix: a randomized double-blind study. *Am J Obstet Gynecol* 1983;147:803-8.
144. Piver MS, Chung WS. Prognostic significance of cervical lesion size and pelvic node metastases in cervical carcinoma. *Obstet Gynecol* 1975;46:507-10.
145. Portelance L, Chao KS, Grigsby PW, Bennet H, Low D. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) reduces small bowel, rectum and bladder doses in patients with cervical cancer receiving pelvic and para-aortic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:261-6.
146. Prempre T, Patanaphan V, Sewchand W, Scott RM, et al. The influence of patients age and tumor grade on the prognosis of carcinoma of the cervix. *Cancer* 1983;51:1764-71.
147. Potish R, Adcock L, Jones TK, Levitt S, Prem K, Savage J, et al. The morbidity and utility of a periaortic radiotherapy in cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1983;15:1-9.
148. Potish RA, Twigs LB, Adcock LL, Savage JE, Prem KA, Levitt SH. Effect of cis-platinum on tolerance to radiation therapy in advanced cervical cancer. *Am J Clin Oncol* 1986;9:387-91.
149. Potter R, Knoke TH, Fellner C, Baldass M, Reinthaller A, Kullera H, et al. Definitive radiotherapy based on HDR brachytherapy with iridium 192 in uterine cervix carcinoma: report on the Vienna University Hospital finding (1993-1997) compared to the preceding period in the context of ICRU 38 recommendations. *Cancer Radioter* 2000;4(2):159-72.
150. Pourquier H, Dubois JB, Delant R. Cancer of the uterine cervix: dosimetric guidelines for prevention of late rectal and rectosigmoid complications as a results of radiotherapeutic treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982;8:1887-95.
151. Reagan JW, Fu YS. Histologic types and prognosis of cancer of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979;5:1015-20.
152. Reinfuss M. Hipofrakcjonacja dawki promieniowania w ośrodkach radioterapii w Polsce. *Nowotwory (supl)* 1993;43:64-7.
153. Rich TA, Kirichenko AV. Camptothecin radiation sensitization: mechanisms, schedules, and timing. *Oncology* 1998;12(Suppl.):114-20.
154. Roberts KB, Urdaneta N, Vera R, Vera A, Gutierrez E, Aguilar Y, et al. Interim results of a randomized trial of mitomycin C as an adjunct to radical radiotherapy in the treatment of locally advanced squamous cell carcinoma of the cervix. *Int J Cancer* 2000;90:206-23.
155. Rodriguez M, Seven B-U, Perras J, Nguyen HN, Pham C, Steren A, et al. Paclitaxel: a radiation sensitizer of human cervical cancer cells. *Gynecol Oncol* 1995;57:165-9.
156. Rose PG, Blessing JA, Gershenson DM, McGhehee R. Paclitaxel and cisplatin as first-line therapy in recurrent or advanced squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1999;17:2676-80.
157. Rose PG, Bundy BN. Chemoradiation for locally advanced cervical cancer: Dose it help? *J Clin Oncol* 2002;20:891-3.
158. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, Thigpen JT, Depee G, Maiman MA, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 1999;340:1144-53.
159. Rose PG. Locally advanced cervical cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2001;13:65-70.

160. Rotte K. Radium therapy to remote afterloading: Historical review of gynecological brachytherapy development in Germany. *Proceedings German Brachyther. Confer. 1992, Nucletron International. 1993*; 84-106.
161. Runowicz CD, Wadler S, Rodriguez- Rodriguez L, Litwin P, Shaves M, O'Hanlan KA, et al. Concomitant cisplatin and radiotherapy in locally advanced cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1989;34(3):395-401.
162. Rutledge FN, Mitchell MF, Munsell S, Bass S, McGuffel V, Atkinson EN, et al. Youth as a prognostic factor in carcinoma of the cervix: a matched analysis. *Gynecol Oncol* 1992;44:123-30.
163. Sardi J, Sananes C, Giaroli A I in. Neoadjuvant chemotherapy in locally advanced carcinoma of the cervix uteri. *Gynecol Oncol* (1990) 38,486-91.
164. SEER Cancer Statistics Review, 1973-1996. NCI, 1999.
165. Sharama S, Patel FD, Sandhu APS, et al. A prospective randomized study of local hyperthermia as a supplement and radiosensitizer in the treatment of carcinoma of the cervix with radiotherapy. *Endocuriether Hypertherm Oncol* 1989;5:151-9.
166. Shibata T, Shibamoto Y, Sasai K, Oya N, Murata R, Takagi T, et al. Tirapazamine: hypoxic cytotoxicity and interaction with radiation as assessed by the micronucleus assay. *Br J Cancer* 1996;27(Suppl.):61-4.
167. Sigurdsson K, Hrafnkelsson J, Geirsson G, Gudmundsson J, Salvarsdottir A. Screening as a prognostic factor in cervical cancer: analysis of survival and prognostic factor based on Icelandic population data, 1964-1988. *Gynecol Oncol* 1991;43:64-70.
168. Souhami L, Gil R, Allan S, Canary PC, Arango CM, Pinto LH, et al. A randomized trial of chemotherapy followed by pelvic radiation therapy in stage IIIB carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Bio Phys* 1991;9:970-97.
169. Souhami L, Seymour R, Roman TN, Stanimir GW, Trudeau M, Clark BG, et al. Weekly cisplatin plus external beam radiotherapy and high dose rate brachytherapy in patients with locally advanced carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;27(4):871-8.
170. Stanisław A. Przystępny kurs statystyki z wykorzystaniem programu STATISTICA PL na przykładach z medycyny. Kraków: Stat Soft Polska; 1998.
171. Stanisław A. Przystępny kurs statystyki z wykorzystaniem programu STATISTICA PL na przykładach z medycyny. Tom II. Kraków: Stat Soft Polska; 2000.
172. Steel GG. Combined radiotherapy-chemotherapy: principles. In *The Biology at Basis of Radiotherapy*. 2nd ed. Paris: Elsevier; 1989; 267-77.
173. Steel GG, Packham MJ. Exploitable mechanisms in combined radiotherapy-chemotherapy: the concept of additivity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979;5:85-91.
174. Stehman FB, Bundy BN, DiSaia PJ, Keys HM, Larson JE, Fowler WC. Carcinoma of the cervix treated with radiation therapy. In. A multi-variate analysis of prognostic variables in the Gynecological Oncology Group. *Cancer* 1991;67:2276-85.
175. Stehman FB, Bundy BN, Kucera PR, Deppe G, Reddy S, O'Connor DM. Hydroxyurea, 5-fluorouracil infusion, and cisplatin adjunct to radiation therapy in cervical carcinoma: a phase I - II trial of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol* 1997;66:262-7.
176. Stehman FB, Bundy BN, Thomas G, Deppe G, Reddy S, O'Connor DM, et al. Hydroxyurea versus mosonidazole with radiation in cervical carcinoma: long-term follow-up of a Gynecologic Group trial. *J Clin Oncol* 1993;11:1523-8.
177. Stitt JA, Fowler JF, Thomadsen BR, Buchler DA, Paliwal BP, Kinsella TJ. High dose rate intracavitary brachytherapy for carcinoma of the cervix: The Madison system. In: *Clinical and radiobiological considerations*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;24:383-6.
178. Sundfor K, Trope CG, Hogberg T, Onsrud M, Koern J, Simonsen E, et al. Radiotherapy and neoadjuvant chemotherapy for cervical carcinoma. A randomized multicenter study of sequential cisplatin and 5-fluorouracil and radiotherapy in advanced cervical carcinoma stage 3B and 4A. *Cancer* 1996;77:2371-8.
179. Swan DS, Roddick JW. A clinical - pathological correlation of cell type classification for cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1973;116:666-70.
180. Symonds RP, Burnett RA, Habeshaw T, Kaye SB, Snee MP, Watson ER. The prognostic value of a response to chemotherapy in advanced cancer of the cervix. *Br J Cancer* 1989;59:473-5.
181. Tattersall MH, Larvidhaya V, Vootiprux V, Cheirsilpa A, Wong F, Azhar T, et al. Randomized trial of epirubicin and cisplatin chemotherapy followed by pelvic radiation in locally advanced cervical cancer. *J Clin Oncol* 1995, 13, 444-51.
182. Teng N, NCCN Practice Guidelines for cervix cancer. *Oncology* 1999,13:68-87
183. Thomas G, Dembo A, Ackerman I, Franssen E, Balogh J, Fyles A, et al. A randomized trial of standard versus partially hyperfractionated radiation with or without concurrent 5- fluorouracil in locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1998, 69, 137-45.
184. Thomas G, Dembo A, Beale F, Bean H, Bush R, Bean H, et al. Concurrent radiation, mitomycin C and 5-fluorouracil in poor prognosis carcinoma of cervix: preliminary results of a phase I - II study. *Int J Oncol Biol Phys* 1984;10:1785-90.
185. Thomas G, Dembo A, Fyles A, Gadalla T, Beale F, Bean H, et al. Concurrent chemoradiation in advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1990;38:446-51.
186. Thomas G. Improved treatment for cervical cancer - concurrent chemotherapy and radiotherapy [editorial]. *N Engl J Med* 1999;340:1198-200.
187. Thomas GM. Concurrent chemotherapy and radiation for locally advanced cervical cancer: the new standard of care. *Semin Radiat Oncol* 2000;10:44-50.
188. Tobias EJ, Buxton G, Bleckledge JJ, et al. Neoadjuvant bleomycin, ifosfamide and cisplatin in cervical cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1990;26(Suppl.):S59-S62.
189. Tseng CH, Chang CT, Tai CH, Soong YK, Hong JH Tang SG, et